

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

LE PROFIL ALIMENTAIRE ET D'EXPOSITION AUX POLLUANTS SANGUINS  
(MÉTAUX, BIPHÉNYLES POLYCHLORÉS ET PESTICIDES  
ORGANOCHLORÉS) : LES RELATIONS ENTRE LA DIÈTE ET LA  
MULTICONTAMINATION, AINSI QUE LES EFFETS DE CES POLLUANTS  
SUR LA THYROTROPINE, LES HORMONES THYROÏDIENNES ET LA  
PROLACTINE DES INNUS DU LABRADOR

MÉMOIRE  
PRÉSENTÉ  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DE LA MAÎTRISE EN SCIENCES DE L'ENVIRONNEMENT

PAR  
MÉLISSA ST-JEAN

30 AOÛT 2007

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

❖ *En mémoire de Catherine Bourdeau, alias Grand format,*

C'est à travers tes yeux et tes sourires exprimant 3 ans de combat contre la leucémie que j'ai redéfini le sens des mots courage, espoir et vie.

Merci d'avoir imprégné ma vie de ta gentillesse, ta douceur et tes fous rires.

❖ The Way that can be mapped is not the Eternal Way.  
The Name that can be named is not the Eternal Name.

-opening words of the TAO TÊ CHING

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je ne pourrais passer sous silence les organismes qui ont supporté financièrement mon projet : le COMERN, le Programme institutionnel de bourses pour les étudiantes, étudiants de maîtrise et de doctorat de l'UQAM, les Fonds de recherche en santé du Québec, les Instituts de recherche en santé du Canada et le Programme de formation scientifique dans le nord.

Je tiens à remercier tout particulièrement la communauté innue sans laquelle l'étude n'aurait pas eu lieu, ainsi que les co-chercheurs Innus, Mary Pia Benuen et Basile Peanashue, qui ont fait un travail inestimable. J'espère que mon étude apportera des pistes de solutions favorisant la pratique d'activités traditionnelles tout en minimisant les risques pour votre santé.

Je voudrais remercier Sylvie pour le temps qu'elle m'a accordé, ses nombreux conseils, la confiance qu'elle a eu en moi pour réaliser cette étude et pour avoir partagé sa passion pour l'épidémiologie. Un gros merci à ma partenaire de travail et amie Laura Atikessé (*frisounette*). Merci à mes collègues de travail : Julie Charron, Cherryl Weddel, mille mercis à démons Nadia, Leylâ au rire guérisseur, Julie Borduas, Isabelle, Stéphane, Mélanie et Myriam. Un Gros Merci à Aline et à Serge Paquet pour votre aide incroyable avec le mystérieux monde des statistiques. Merci également à notre sensationnelle Marie-Ève, notre support moral, sans qui bien des choses ne fonctionneraient pas.



Et comment passer sous silence ceux avec qui j'ai partagé et vécu ces 3 années. Tout d'abord, merci à future maman Kim pour ton amitié et tout ce que ça implique (invitation dans mon cinéma maison, fous rires, plongées, expériences de la vie, etc.). Merci pour toutes les fois où tu étais là, comme par hasard, au bon moment .... J'aurais voulu faire ma maîtrise avec toi, mais y paraît qu'on ne pouvait pas!?

Merci JF pour nos discussions, nos voyages, mais surtout pour le magnifique appartement ensoleillé que tu m'as offert. Bien des idées découlent du penthouse du 4800. D'ailleurs, je remercie mes colocos (Yan, Mat, François, Pascal, Sébastien, François et Julie) pour les beaux moments de cohabitation.

Merci à la gang du GRIP qui m'a permis d'explorer le militantisme uqàmien et d'acquérir une bonne expérience dans un groupe agréé. Ce fut une belle aventure et pas juste avec les chiffres. D'ailleurs, je tiens à remercier Maude pour son écoute et son amitié, ainsi que Pascal, le militant, le passionné et mon ami.

Je tiens aussi à remercier tous les autres qui ne sont pas à l'école, mais qui m'ont écouté et encouragé à poursuivre ma maîtrise. Merci à mes amis de longue date : maman Isabelle, papa Maxime, papa Olivier, Yvan, Justine, Sarah, François-Olivier, Sylvain, Jean-François, Pierre, Nicolas, Sophie, Annie qui m'appelle encore *Rafale* et Geneviève, alias *Grande babiche*, pour nos expéditions et nos folles aventures. Merci à Martine, à Isabelle Vincent et Jutras. Merci à Catherine pour les moments passés ensemble ... et pour toutes ces petites choses qui font que ta présence nous manque à tous. Merci aux gens de la CSST qui lors d'un bref passage dans ma vie ont pris le temps de m'écouter et de discuter avec moi (Stéphanie, Mireille, Jean-Charles, Luc, Annick, Martin et Isabelle). Et finalement, merci à ceux qui colorent ma vie quotidiennement soit François, Marie-Pier, Annie-Claude, Carolle, Pierre et Rollande.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	iii
LISTE DES FIGURES .....	ix
LISTE DES TABLEAUX .....	xi
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET SYMBOLES .....	xiii
GLOSSAIRE .....	xv
RÉSUMÉ .....	xvii
INTRODUCTION .....	1
PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE.....	3
CHAPITRE I	
L'ÉTAT DES CONNAISSANCES .....	9
1. Les hormones : thyroïdiennes (THs), thyrotropine (TSH) et prolactine (PRL) .....	9
1.1 Homéostasie et fonctionnement général .....	9
1.2 L'hypophyse : anatomie .....	9
1.3.1 La glande thyroïde et les THs : aspect moléculaire et effets physiologiques .....	11
1.3.2 Les THs : biosynthèse, métabolisme et transport .....	12
1.3.3 La TSH et les THs : régulation.....	13
1.3.4 Les THs : dysfonctionnements et troubles de santé .....	15
1.3.5 Facteurs affectant la glande thyroïde .....	16
1.4.1 La prolactine (PRL) : effets physiologiques et régulation.....	16
1.4.2 La PRL : troubles de santé.....	18
2. Altérations précoces à la santé.....	18
3. Contaminants environnementaux : les métaux (sources et effets généraux ) .....	19
3.1 Le mercure (Hg) .....	20

Le Hg : sources, absorption, distribution et excrétion .....	20
Le Hg : effets d'une exposition aiguë .....	22
Le Hg : effets d'une exposition chronique .....	23
Le Hg : mécanismes de toxicité .....	26
Le Hg : effets généraux sur la santé (PRL et THs) .....	26
3.2 Le cadmium (Cd) .....	27
Le Cd : sources, absorption, distribution et excrétion .....	27
Le Cd : exposition chronique et effets sur la santé (THs et PRL) .....	28
3.3 Le manganèse (Mn) .....	29
Le Mn : sources, absorption, distribution et excrétion .....	29
Le Mn : élément essentiel .....	30
Le Mn : exposition chronique et effets sur la santé (PRL) .....	30
3.4 Le plomb (Pb) .....	31
Le Pb : sources, absorption, distribution et excrétion .....	31
Le Pb : exposition chronique et effets sur la santé (THs et PRL).....	32
3.5 Le sélénium (Se) .....	34
Le Se : sources, absorption, distribution et excrétion .....	34
Le Se : élément essentiel et fonctions physiologiques .....	34
Le Se : Interactions Se, Hg et autres polluants.....	36
Le Se : mécanismes de protection contre la toxicité du Hg .....	37
Le Se : toxicité .....	38
4. Polluants environnementaux : polluants organiques persistants (POPs) .....	38
4.1 Les biphényles polychlorés (BPCs) .....	40
Les BPCs : sources et aspect moléculaire .....	40
Les BPCs : sources, absorption, distribution et excrétion .....	42
Les BPCs : exposition chronique et effets sur la santé dont les THs.....	42
4.2 Les pesticides organochlorés (POCs).....	45
Les POCs : origines et sources.....	45
Les POCs : exposition chronique et effets sur la santé dont sur les THs...45	

4.3 Les mécanismes d'action des BPCs et des POCs sur les THs.....	46
4.4 Diverses substances chimiques : effets et mécanismes d'action sur les THs .....	51
5. Multicontamination et interactions .....	53
6. Hypothèses de travail .....	55

CHAPITRE II MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE.....	56
---	----

CHAPITRE III ARTICLE 1 .....	62
St-Jean M., Boucher de Grosbois S., Philibert A., Paquet S., Atikessé L., Abdelouahab N., Benuen M.P. and Penashue B. 2007. « Environmental multicontamination in relation with food consumption in a Labrador Innu community ». <i>Environmental Research</i> .	
Résumé .....	63
Abstract .....	64
Introduction .....	65
Materials and methods .....	68
Results .....	72
Discussion .....	81
Acknowledgments .....	86
References .....	87

CHAPITRE IV ARTICLE 2 .....	93
St-Jean M., Boucher de Grosbois S., Atikessé L., Serge P., Abdelouahab N., Benuen M.P. and Penashue B. 2007. « Age differences in the effects of environmental contaminants on thyroid hormone and prolactin levels in an Innu community of Labrador ». <i>Environmental Health Perspectives</i> .	
Résumé .....	94
Abstract .....	95
Introduction .....	96
Materials and methods .....	99
Results .....	104
Discussion .....	112

Acknowledgments .....	119
References .....	120
CONCLUSION GÉNÉRALE .....	129
BIBLIOGRAPHIE .....	136
ANNEXE A: Anatomie plus détaillée de l'hypophyse humaine .....	157
ANNEXE B: Exemple de document remis aux participants .....	158
ANNEXE C: Formulaire de consentement .....	163
ANNEXE D: Questionnaire de fréquence de la consommation de la nourriture traditionnelle .....	165
ANNEXE E: Questionnaire de fréquence de la nourriture du supermarché .....	176
ANNEXE F: Questionnaire socio-démographique .....	179
ANNEXE G: Questionnaire médical .....	183

## LISTE DES FIGURES

Figure	Page
 <b>CHAPITRE I : L'ÉTAT DES CONNAISSANCES</b>	
1.1 Aspect général de l'hypophyse humaine .....	10
1.2 Les THs incluent la T <sub>3</sub> et la T <sub>4</sub> .....	11
1.3 Synthèse personnelle de la régulation des THs et de la PRL.....	14
1.4 Structure moléculaire caractéristique d'un BPC .....	40
1.5 Mécanismes d'actions potentiels des polluants environnementaux agissant sur l'axe hypothalamique-hypophyse-thyroïde .....	50
 <b>CHAPITRE II : MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE</b>	
Figure 1 Sheshatshiu, village de 1 200 Innus, situé à l'est de leur territoire de chasse (Nitassinan).....	56
 <b>CHAPITRE III : ARTICLE 1</b>	
1. CA of summer diet (kg) in relation to socio-demographic data.....	99
2. CA of pollutants (µg/L) in relation with socio-demographic data.....	79
3. Partial CCA biplot showing relationships between summer diet (kg), blood pollutants (µg/L) and socio-demographic data .....	80

## ANNEXES

1. Régions et communautés de l'étude de Walker *et al.* (2003) utilisées lors de la remise de résultats de POPs aux participants Innus .....160



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
<b>CHAPITRE I : L'ÉTAT DES CONNAISSANCES</b>	
1.1 Concentrations de Hg total mesurées chez différentes populations .....	25
1.2 Mécanismes d'action des substances chimiques pouvant affecter le système thyroïdien .....	51
1.3 Substances chimiques présentant des propriétés pouvant perturber <i>in vivo et/ou in vitro</i> le système thyroïdien .....	52
<b>CHAPITRE III : ARTICLE 1</b>	
1. Socio-demographic characteristics of the study participants (n=140).....	72
3. Main traditional and store-bought food items consumed in summer and ordered according to the frequency of reported consumption .....	73
4. Residues of metals, PCBs and OCPs in blood samples .....	76
<b>CHAPITRE IV : ARTICLE 2</b>	
1. Socio-demographic characteristics of the study participants by age group.....	105
2. Serum of TSH, TT <sub>3</sub> , TT <sub>4</sub> and PRL levels by age group .....	106
3. Serum of metal levels by age group.....	107



4. Serum of levels PCB levels by age group .....	109
5. Serum of levels OCP levels by age group .....	110
7. Results from multiple linear regression mixed models including for serum hormone levels and socio-demographic data in relation to blood contaminant levels, stratified by age group .....	111

## LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET SYMBOLES

$\lambda$ : eigenvalue

$\Sigma$ Chlordanes: somme de l'oxychlordane, du *trans*-chlordane, du *cis*-chlordane, de l'heptachlor, de l'heptachlor époxyde, du *trans*-nonachlor et du *cis*-nonachlor

$\Sigma$ DDT: somme du p,p'-DDT, du p,p'-DDE et du p,p'-DDD

$\Sigma$ HCH: somme de l'alpha-hexachlorohexane, du béta-hexachlorohexane et du gamma-hexachlorohexane

$\Sigma$ Heptachlor: somme de l'heptachlor et de l'heptachlor époxyde

$\Sigma$ Mirex: somme du mirex et du photomirex

$\Sigma$ Mono-*ortho* coplanar PCB: somme des BPCs mono-*ortho* coplanaires, soit les BPC 105, BPC 118 et BPC 156

$\Sigma$ No coplanar PCB: somme des BPCs non coplanaires, soit les BPC 138-158, BPC 153 et BPC 180

A1260: Aroclor 1260

a-HCH: alpha-hexachlorohexane

b-HCH: béta-hexachlorohexane

BPCs: biphényles polychlorés

CA: analyse de correspondance (*correspondence analysis*)

CCA: analyse canonique de correspondance (*canonical correspondence analysis*)

Cd: cadmium

CINBIOSE: Centre de recherche interdisciplinaire sur la biologie, la santé, la société et l'environnement à l'UQÀM

COMERN: réseau pan canadien de recherche sur le mercure (*Collaborative Mercury Research Network*)

CTQ: Centre de Toxicologie du Québec de l'Institut national de la santé publique du Québec

DA: dopamine

p,p'-DDT: dichlorodiphényltrichloroéthane

p,p'-DDE: dichlorodiphényl dichloroéthylène

p,p'-DDD: dichlorodiphényldichloroéthane

DL: limite de détection (*detection limit*)

g-HCH: gamma-hexachlorohexane

HCB: Hexachlorobenzène

HCH: Hexachlorohexane

HCH: hexachlorocyclohexane

Hg: mercure (*mercury*)

HS: *heavy smoker (>20 cigarettes/day)*  
 IHg: *inorganic mercury*  
 LS: *light smoker (1-10 cigarettes/day)*  
 MeHg: *méthylmercure (mercure organique) (organic mercury or methyl mercury)*  
 Mon: *sum of mono-ortho coplanar PCBs (PCBs 105, 118 and 156)*  
 Mn: *manganèse*  
 MS: *medium smoker (11-20 cigarettes/day)*  
 Nco: *sum of no coplanar PCBs (PCBs 138-158, 153 and 180)*  
 NS: *non smoker*  
 Nsc: *never been to school*  
 OCs: *composés organochlorés*  
 OCPs: *organochlorine pesticides*  
 OMS: *Organisation mondiale de la santé*  
 Pb: *plomb*  
 POPs: *polluants organiques persistants*  
 PRL: *prolactine (prolactin)*  
 Psc: *primary schooling (1 to 7 years)*  
 Se: *sélénium*  
 rT<sub>3</sub>: *T<sub>3</sub> reverse (T<sub>3</sub> inactive)*  
 Sc: *secondary schooling (8 to 13 years)*  
 T<sub>3</sub>: *triiodothyronine*  
 T<sub>3</sub>T: *triiodothyronine totale (T<sub>3</sub> totale)*  
 T<sub>3</sub>L: *triiodothyronine libre (T<sub>3</sub> libre)*  
 T<sub>4</sub>: *thyroxine ou la tétraiodothyronine*  
 T<sub>4</sub>T: *triiodothyronine totale (T<sub>4</sub> totale)*  
 T<sub>4</sub>L: *triiodothyronine libre (T<sub>4</sub> libre)*  
 TT<sub>3</sub>: *total triiodothyronine*  
 TT<sub>4</sub>: *total thyroxin*  
 TF: *traditional food*  
 THs: *hormones thyroïdiennes (T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub>) (thyroid hormones)*  
 THg: *total mercury*  
 TOXEN: *Centre de recherche en toxicologie de l'environnement à l'UQÀM*  
 TRH: *thyroïdolibérine (thyrotropine-releasing hormone)*  
 TSH: *hormone thyroïdrotrope ou thyrotropine (thyroid-stimulating hormone or thyrotropin)*  
 Uni: *university (more than 13 years)*

## GLOSSAIRE

Ataxie	Incoordination des mouvements volontaires causée par une affection des centres nerveux <sup>1</sup>
Érythrocytes	Globule rouge du sang, hématie <sup>1</sup>
Galactorrhée	Lactation chez l'homme, ou chez la femme, n'allaitant pas <sup>2</sup>
Goitre	Déformation de la partie antérieure du cou, résultant d'une augmentation de volume de la glande thyroïde, dans sa totalité ou sous forme de nodules <sup>1</sup>
Goitre toxique	Tumeur épithéliale bénigne circonscrite de la glande thyroïde, se compliquant de symptômes d'intoxication thyroïdienne et surtout cardiaques analogues à ceux de la maladie de Basedow <sup>3</sup>
Onychose	Troubles trophiques et déformants des ongles <sup>3</sup>
Ostéo-arthropathie	Toute affection caractérisée par l'association de lésions osseuses et articulaires <sup>3</sup>
Tératogène	Se dit de substances susceptibles de provoquer des malformations congénitales par une action sur l'embryon <sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Définition tirée du dictionnaire « Le Nouveau Petit Robert 1995 »

<sup>2</sup> Définition tirée « Le Manuel Merck 2000 »

<sup>3</sup> Définition tirée du grand dictionnaire de l'Office de la langue française 2006 ([http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r\\_motclef/index1024\\_1.asp](http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp))

<sup>4</sup> Définition tirée du grand dictionnaire de l'Office de la langue française 2006 ([http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r\\_motclef/index1024\\_1.asp](http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp))

**Thyroïdite d'Hashimoto**

Inflammation chronique de la glande thyroïde avec infiltration lymphocytaire causée par des facteurs auto-immuns<sup>5</sup>

**Neurones hypothalamiques tubéroinfundibulaires :**

Neurones hypothalamiques de l'infundibulum tubérien soit les neurones qui sécrètent de la dopamine dans les capillaires portes hypothalamo-hypophysaires au niveau de la partie initiale de la tige pituitaire (infundibulum) correspondant à la partie inférieure de la région hypothalamique moyenne (éminence médiane)<sup>4</sup>

---

<sup>5</sup> Définition tirée « Le Manuel Merck 2000 »

## RÉSUMÉ

Les Innus du Labrador sont des consommateurs de nourriture traditionnelle. Cette dernière est nutritive et intègre divers aspects social, culturel, traditionnel, spirituel et économique fondamentaux pour leur bien-être. Malgré ses bénéfices, elle peut aussi contenir des polluants environnementaux potentiellement dangereux pour leur santé. Les hormones thyroïdiennes (THs) sont impliquées dans diverses fonctions dont la lactation, principalement contrôlée par la prolactine (PRL). Certains polluants sont connus pour affecter ces hormones. La constitution exacte du mélange de polluants dans la nourriture traditionnelle, ainsi que leurs effets sur les hormones des Innus sont méconnus et préoccupants.

Cette étude caractérise les profils alimentaire et d'exposition aux polluants sanguins [mercure (Hg), cadmium (Cd), manganèse (Mn), plomb (Pb), sélénium (Se), biphényles polychlorés (BPCs) et pesticides organochlorés (POCs)], évalue les relations entre la diète et la multicontamination, ainsi que les effets de ces polluants sur la thyrotropine (TSH), les THs et la PRL.

En 2002 et 2003, une étude transversale utilisant l'approche écosystémique à la santé a été réalisée (n=162). Des questionnaires de fréquence alimentaire, socio-démographique et médical ont été administrés et des échantillons de sang ont été récoltés. Les échantillons sanguins ont été analysés au TOXEN par des essais radioimmunologiques (hormones), au Centre Hospitalier de l'Université Laval par des méthodes enzymatiques (lipides), au Centre de Toxicologie du Québec par une spectrométrie de masse à plasma d'argon induit (Cd, Pb et Se), par une spectrométrie d'absorption atomique (Mn), par une technique manuelle à vapeur froide (Hg total) et, au Centre for Indigenous People's Nutrition and Environment de l'Université McGill par des disques en phase solide et une chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (BPCs et POCs). Des analyses de correspondance ont été utilisées pour établir les profils alimentaire et d'exposition et des analyses canoniques de correspondance partielle, pour évaluer les relations entre la diète et la multicontamination. Des régressions linéaires multiples ont été effectuées séparément pour les participants âgés de moins et de plus de 40 ans afin d'évaluer les relations entre les concentrations sanguines des hormones et des contaminants.

Les profils alimentaire et d'exposition varient selon l'âge, le genre, la scolarité et le tabagisme. Les jeunes sont davantage exposés aux métaux et les plus âgés, aux



BPCs et aux POCs. Le Hg, le Mn, le Cd, l'Aroclor 1260, les chlordanes et le DDT expliquent 11% de la variance résiduelle dans la composition de la diète des participants (n=140). Le Hg est significativement corrélé à l'axe 1 et le Mn, à l'axe 2. Malgré que ces polluants expliquent significativement une partie de la variance dans la diète, il semblerait que leur présence dans le sang ne soit pas fortement reliée à la diète innue.

Pour les participants de moins de 40 ans, des relations significatives inverses avec la PRL (Cd, hexachlorobenzène et BPC 170) et la T<sub>4</sub> (BPC 156), ainsi que des relations significatives positives avec la PRL (alpha-hexachlorohexane) ont été trouvées. Pour les participants de 40 ans et plus, des relations significatives inverses avec la T<sub>3</sub> (Cd) et la T<sub>4</sub> (hexachlorobenzène et BPC 101), de même que des relations significatives positives avec la PRL (heptachlor) et la T<sub>4</sub> (BPC 187) ont été observées. Ainsi, les Innus sont exposés par diverses sources alimentaires à de faibles niveaux de métaux, de BPCs et de POCs qui affectent principalement les niveaux sanguins des THs et de la PRL (n=142).

**Mots clés :** Innus, nourriture traditionnelle, thyrotropine, hormones thyroïdiennes, prolactine, métaux, biphyényles polychlorés et pesticides organochlorés.

## INTRODUCTION

Depuis la révolution industrielle, la population mondiale s'est accrue rapidement, passant de 1 à 6,5 milliards. Les percées scientifiques, technologiques et médicales, tout comme les activités humaines se sont fortement accentuées, entraînant une augmentation de la contamination et des expositions aux polluants environnementaux à l'échelle mondiale (Chevalier *et al.*, 2003). De nos jours, la nourriture constitue une des sources majeures d'exposition aux contaminants tels que les métaux, les biphényles polychlorés (BPCs) et les pesticides organochlorés (POCs) (Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005; Panisset *et al.*, 2003; WHO, 2003).

Les communautés autochtones, mêmes isolées des régions urbaines, s'inscrivent aussi dans cette problématique mondiale et ce, davantage étant donné leur diète traditionnelle axée sur les ressources halieutiques et cynégétiques (Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005; Ecobichon, 2001; Gagnon *et al.*, 2003). Puisque chaque communauté a son identité, ses caractéristiques et son histoire qui lui sont propres, mener une étude au sein d'une telle population et comprendre les bénéfices et les risques liés à son mode de vie et à sa diète impliquent la participation de la communauté et l'intégration de plusieurs aspects nécessitant d'aborder la situation avec une vision élargie et une approche globale (Gagnon *et al.*, 2003).

Cette étude a été entreprise par le Centre de recherche interdisciplinaire sur la biologie, la santé, la société et l'environnement (CINBIOSE) dans le cadre d'un réseau de recherche pancanadien sur le mercure (Hg), le Collaborative Mercury Research Network (COMERN, 2007). Le CINBIOSE est un centre d'étude



universitaire qui couple la recherche scientifique interdisciplinaire à l'intervention sociale par des approches participative et écosystémique (CINBIOSE, 2006). Le COMERN réunissait divers chercheurs, centres de recherche et organismes afin d'établir les sources et le devenir du Hg dans l'environnement, ainsi que ses effets sur la santé des populations. Pour ma part, j'ai participé à la préparation du travail de terrain, au recrutement des participants, à la collecte de données, à l'analyse des échantillons en laboratoire (BPCs et POCs), à l'entrée de données, à l'analyse statistique des données, à la remise des résultats dans la communauté, ainsi qu'à la rédaction des articles scientifiques et ce, épaulée par ma directrice de recherche.

Ce mémoire est présenté sous forme d'articles scientifiques rédigés en anglais. Il est constitué de huit grandes parties soit un résumé, une introduction, une problématique générale, quatre chapitres et une conclusion générale. Les chapitres sont composés de l'état des connaissances (chapitre I), de la méthodologie générale (chapitre II), du premier article qui relie la diète des Innus à la multicontamination environnementale (chapitre III) et du deuxième article qui porte sur les effets des contaminants environnementaux sur les hormones thyroïdiennes, la thyrotropine et la prolactine des Innus (chapitre IV). Il faut noter que l'état des connaissances porte essentiellement sur des populations adultes et ce, en lien avec les critères de sélection établis pour la constitution de l'échantillon de la communauté innue. Le premier article sera soumis à la revue *Environmental Research* et le deuxième, à la revue *Environmental Health Perspective* pour septembre 2007 sous le titre suivant:

1. *Environmental multicontamination in relation to food consumption in a Labrador Innu community.*
2. *Age differences in the effects of environmental contaminants on thyroid hormone and prolactin levels in an Innu community of Labrador.*

## PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE

Les Innus de Sheshatshiu, des Montagnais, forment une communauté d'environ 1200 personnes dont le style de vie et la diète diffèrent de ceux de leurs ancêtres nomades directs vivant au Labrador à l'an 200 de notre ère (Mailhot, 1993). Par contre, ils sont demeurés, par tradition et subsistance, de grands consommateurs de nourriture traditionnelle (NT) incluant le gibier, la sauvagine et le poisson de lacs naturels et de réservoir hydroélectrique. De plus, durant l'automne et le printemps, ils séjournent dans des camps dans les bois et consomment plus intensivement la NT (Mailhot, 1993; Samson et Pretty, 2006).

La NT est bénéfique pour la santé de l'individu et de la communauté. Les activités traditionnelles telles que la chasse, la pêche et les séjours dans les camps favorisent l'activité physique (Samson et Pretty, 2006). Faibles en hydrates de carbone, riches en minéraux, en acides gras et en vitamines essentiels, les aliments traditionnels sont plus nutritifs que les aliments importés (Belinsky *et al.*, 1996; Receveur et Kuhnlein, 1998; Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005; Belinsky et Kuhnlein, 2000; Kuhnlein *et al.*, 2000, 2006; Wheatley et Wheatley, 2000; Lawn *et al.*, 2002). Par exemple, le poisson est une source de protéines, de vitamines (A, B, D et E), d'oligoéléments (fer, zinc, sélénium (Se), iode, fluorure) et d'oméga-3 (Hansen et Gilman, 2005). L'oméga-3 est un acide gras essentiel qui, tel que cité par l'Association of Reproductive Health Professionals and Physicians for Social Responsibility (ARHP et PSR, 2004), préviendrait des maladies cardiovasculaires et aiderait au développement du cerveau. De plus, Samson et Pretty (2006) ont comparé les apports nutritionnels entre des aliments du supermarché et de la NT. Ils ont trouvé

que la nourriture du supermarché présentait 75% plus de calories, 37% moins de protéines et quatre fois plus de gras que la NT qui contenait plus de fer, trois fois plus de vitamine C (baies), 50% plus de riboflavines et 67% plus de niacine (lagopède alpin) dont la moitié serait de la thiamine (caribou et canard).

Les Innus ont également conservé un lien profond avec la Terre (Samson et Pretty, 2006). Selon Wheatley (1996) la conception de la santé des autochtones est étroitement liée à celle de l'environnement. L'action de pêcher et de chasser fait partie intégrante de leur culture, de la transmission de leurs valeurs entre les générations, de leur style de vie et de leur base socio-économique. La consommation de la NT crée et maintient aussi un réseau social et culturel primordial pour le bien-être de la communauté et contribue à la manière dont l'individu perçoit son bien-être. (Wheatley et Paradis, 1996; Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005; Samson et Pretty, 2006) Ainsi, la NT intègre divers aspects social, culturel, traditionnel, spirituel et économique capitaux pour les Innus (Mailhot, 1993; Samson et Pretty, 2006).

Cependant, les ressources halieutiques et cynégétiques sont vulnérables à la contamination environnementale. En effet, diverses substances à utilisation restreinte (Hg) ou interdites [polluants organiques persistants (POPs)] au Canada, venant des Amériques (Nord et Centrale), de l'Europe de l'Est et du Sud-Est de l'Asie, ont été détectées dans le Nord (Environnement Canada, 2004). Leur présence pourrait s'expliquer par deux processus : le transport de polluants (métaux) par les courants atmosphériques du globe et l'effet sauterelle (POPs) (Vallack *et al.*, 1998; Fisher, 1999; Jones et Voogt, 1999; Environnement Canada, 2004). Déposés et bioamplifiés dans la chaîne alimentaire nordique, ces polluants exposent les Nations autochtones à un cocktail de substances et à des niveaux pouvant être toxiques pour leur santé (Wheatley et Paradis, 1996; Vallack *et al.*, 1998; Braune *et al.*, 1999a, 1999b, 2005; Muir *et al.*, 1999; Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005; Belinsky et Kuhnlein, 2000; Chan

et Receveur, 2000; Kuhnlein *et al.*, 2000; Gagnon *et al.*, 2003; Johansen *et al.*, 2004; Evans *et al.*, 2005; Fisk *et al.*, 2005; Hermanson et Brozowski, 2005; Khaniki *et al.*, 2005). Ces polluants incluent des métaux [Hg, cadmium (Cd), manganèse (Mn) et plomb (Pb)] et des polluants organiques persistants (BPCs et POCs) connus pour causer des effets nocifs sur la santé (Mergler, 1998; Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005; Le Manuel Merck, 2000; Ecobichon, 2001; Goyer et Clarkson, 2001). Néanmoins, la composition exacte du mélange de polluants dans la NT et leurs effets sur la santé des Innus sont méconnus et préoccupants.

Les Innus ont émis des inquiétudes face à la sécurité de leur NT. En effet, au Nord du 53° parallèle, à 40 km d'une base militaire (Goose Bay) où avaient lieu jusqu'à tout récemment des vols à base altitude, ils sont susceptibles de vivre dans un milieu multicontaminé. À ces latitudes moyennes (60°-30°N) en Amérique du Nord, les polluants atmosphériques sont, en plus de l'effet sauterelle, poussés par les vents dominants d'Ouest (Gauthier, 1998; Braune *et al.*, 1999a; Environnement Canada, 2004). D'ailleurs, tel que cité par Van Oostdam *et al.* (1999 et 2005) et Braune *et al.* (1999b) et démontré par Walker *et al.* (2003), les niveaux de POPs mesurés dans les animaux sauvages et les humains sont plus élevés dans l'est que dans l'ouest du Nord Canadien. Une étude réalisée par la Nation Innue et Le Collège Vétérinaire de l'île du Prince-Édouard a mesuré des niveaux de métaux dont le Cd et de POPs, soit de BPCs, de chlordanes, de dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), de dioxine, de dieldrine et d'hexachlorobenzène (HCB), dans le gibier et la sauvagine consommés par les Innus souvent supérieurs aux recommandations de Santé Canada (données non publiées). De plus, des chercheurs du COMERN ont noté la présence de Hg dans le poisson aux sites de pêche des Innus (Lucotte *et al.*, 2005). Ainsi, malgré ses apports, la NT est aussi une voie d'entrée de polluants pouvant représenter un risque pour la santé des Innus.

L'homéostasie du corps est assurée par les systèmes nerveux (SN) et endocrinien (SE). Régulées par ces derniers, les hormones thyroïdiennes (THs) agissent sur presque toutes les cellules et divers organes. Impliquées dans la synthèse protéinique et la consommation d'oxygène, elles ont des effets, entre autres, sur le développement fœtal des systèmes nerveux et osseux, l'oxydation du glucose, le métabolisme basal et la lactation, surtout régulée par la prolactine (PRL) (Marieb, 1999). Cependant, divers polluants peuvent affecter ces hormones dont l'équilibre est primordial et fragile. De manière générale, il a été montré que des métaux (Cd, Hg, Pb et Mn) et des POPs peuvent entraver la régulation de la PRL, tandis que le Cd, le Hg, le Pb, les BPCs et les POCs peuvent affecter la fonction thyroïdienne (Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005; Le Manuel Merck, 2000; Ecobichon, 2001; Goyer et Clarkson, 2001; de Burbure *et al.*, 2006). De telles perturbations sur le statut hormonal des THs et de la Prl peuvent perturber l'homéostasie et causer des altérations précoces à la santé (Zoeller *et al.*, 2002). En effet, des évidences semblent indiquer que de faibles changements dans la fonction thyroïdienne peuvent affecter l'humeur, le comportement et la fonction cognitive (Sher, 2001). Néanmoins, les effets de polluants environnementaux dans la NT sur les THs et la PRL des Innus sont inconnus.

Outre les risques d'exposition à des substances toxiques reliés à la consommation de la NT, l'importance de celle-ci et la faible qualité des aliments de remplacement font que les perceptions de la contamination environnementale et les changements drastiques de la diète des autochtones peuvent avoir de graves impacts sur leur santé (Harris et Harper, 2001). En effet, tel que mentionné par Samson et Pretty (2006), des changements alimentaires peuvent être responsables des problèmes de santé mentale et physique des peuples autochtones. En 1969, la communauté Ojibwa de WhiteDog et de Grassy Narrows (Ontario) ont été exposées au Hg par les rejets d'une usine dans le réseau fluvial English-Wabigoon (Wheatley, 1996; Wheatley et Paradis, 1996). Pour ces communautés, le changement de leur style de vie et de leur diète, dus aux

niveaux élevés de Hg (poissons et humains), ont causé des dommages économiques, sociaux et culturels, selon les auteurs de l'étude, plus graves que le polluant lui-même : troubles de santé, hausses de la violence familiale et dans la communauté, alcoolisme, abus de drogues et suicides (Wheatley, 1996; Wheatley et Paradis, 1996; Wheatley et Wheatley, 2000). De telles perturbations peuvent aussi mener à la disparition de certaines traditions et à l'atteinte de leur identité (Samson et Pretty, 2006). De plus, la baisse de la consommation de la NT et de l'activité physique sont liées à une diminution de la dépense énergétique, ainsi qu'à un surcroît d'ingestion de sucre, de graisses saturées et totales qui peuvent augmenter les risques de prévalence plus élevée de caries, d'obésité, d'anémie, de diabète de type II, de la baisse de la résistance aux infections, d'hypertension, de maladies cardiovasculaires et de cancers (Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005; Belinsky et Kunhlein, 2000; Gagnon *et al.*, 2003; Hansen et Gilman, 2005; Samson et Pretty, 2006). Ainsi, tant les expositions directes qu'indirectes aux polluants peuvent causer des effets sur la santé des autochtones.

Depuis les années 1970 plusieurs études ont été menées sur la contamination de la NT des Premières Nations, particulièrement en Arctique. Par contre, ces études ont généralement été axées sur un groupe de contaminants au lieu d'établir le profil de la multicontamination (Braune *et al.*, 1999a, 1999b, 2005; Van Oostdam *et al.*, 1999; Kuhnlein *et al.*, 2000; Johansen *et al.*, 2004). De plus, la plupart des recherches ont été effectuées sur des populations dont la diète était principalement marine ou sur un sous-groupe spécifique d'individus tel que les femmes enceintes (Rhainds *et al.*, 1999; Van Oostdam *et al.*, 1999; Walker *et al.*, 2003). L'objectif de la majorité de ces études était soit de comparer les bénéfices de la NT aux risques encourus par la présence de polluants, d'évaluer les effets de ces polluants sur la santé humaine (surtout celle du fœtus) ou de calculer le niveau d'exposition, mais rarement elles tentaient de relier ces contaminants à des aliments de la diète ou d'évaluer leurs effets sur les hormones (Muir *et al.*, 1999; Rhainds *et al.*, 1999; Van Oostdam *et al.*, 1999,



2005; Kuhnlein *et al.*, 2000; Walker *et al.*, 2003; Johansen *et al.*, 2004; Fisk *et al.*, 2005). Encore aujourd'hui, aucune étude rapportant ces effets n'a été réalisée auprès d'une communauté innue.

Sédentariés dans les années 1950, les Innus ont connu les effets d'un changement de style de vie et de diète. Comme les autres communautés autochtones et malgré qu'ils pratiquent encore des activités traditionnelles, les mêmes pathologies sociales, entraînant un déclin de leur culture et de leur santé physique et psychologique, sont observées (Samson et Pretty, 2006). Sans alarmer la population innue, l'étude veut maximiser les bénéfices liés à la consommation de la NT et minimiser les risques toxiques pour leur santé. Les objectifs de l'étude sont de dresser les profils alimentaire et d'exposition aux contaminants environnementaux (Cd, Hg, Mn, Pb, Se, BPCs et POCs), ainsi qu'évaluer les relations entre leur diète et la multicontamination et les effets de ces polluants sur leurs hormones [thyrotropine (TSH), THs et PRL]. Pour ce faire une étude épidémiologique de type transversal utilisant l'approche écosystémique à la santé a été réalisée. Les données ont été récoltées durant les étés 2002 et 2003.

## **CHAPITRE I**

### **L'ÉTAT DES CONNAISSANCES**

#### **1. Les hormones : thyroïdiennes (THs), thyrotropine (TSH) et prolactine (PRL)**

##### **1.1 Homéostasie et fonctionnement général**

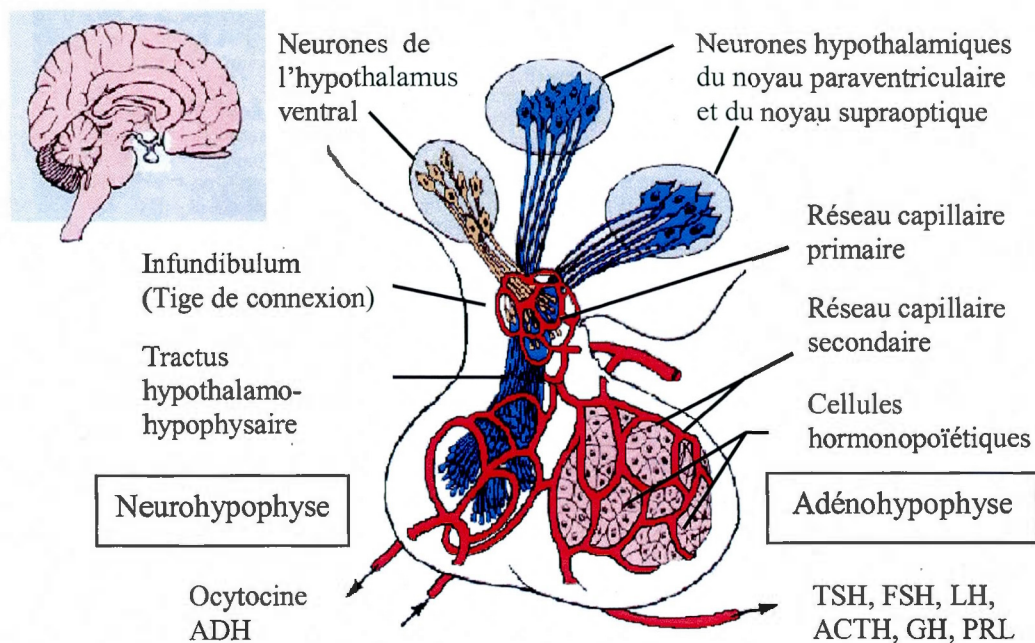
Le corps, composé de 300 trillions de cellules en constante activité, doit pour fonctionner garder une stabilité relative de son milieu interne. Cet état d'équilibre dynamique, appelé homéostasie, peut être perturbé par un stress persistant. L'homéostasie est maintenue par le SN et le SE qui assurent la communication et la coordination cellulaire (Donovan, 1985). Le SE dirige divers processus continuels tels que la croissance, la reproduction et le développement. Il compte des glandes dont l'hypophyse et la thyroïde qui sécrètent des hormones (PRL, TSH et THs) (Marieb, 1999). Leur dosage permet d'évaluer l'état d'une glande et l'exposition récente à une substance (biomarqueur d'exposition) (Elinder *et al.*, 1988; Saviuc et Sam-Laï, 2004).

##### **1.2 L'hypophyse : anatomie**

L'hypophyse a longtemps été considérée comme la glande maîtresse du SE, rôle aujourd'hui attribué à l'hypothalamus. De manière générale, elle est formée de deux lobes d'histologie, de structure et de fonction différentes : la neurohypophyse et l'adénohypophyse. L'adénohypophyse vient de l'évagination du diverticule de



Rathke, une structure du palais buccal foetal. Surtout composée de cellules hormonopoïétiques, elle synthétise et libère, entre autres, la TSH et la PRL (Figure 1.1 et Annexe A) (Marieb, 1999; Le Manuel Merck, 2000).

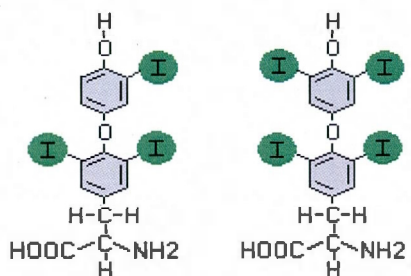


**Figure 1.1** : Aspect général de l'hypophyse humaine (Modifiée de Marieb, 1999)

L'adénohypophyse est liée de manière vasculaire à l'hypothalamus c.-à-d. que le réseau capillaire primaire de l'infundibulum communique avec le réseau capillaire secondaire de l'adénohypophyse au moyen de petites veines portes qui forment le système porte hypothalamo-hypophysaire. C'est via ce système porte que les neurones hypothalamiques ventrales synthétisent et libèrent des facteurs de libération ou d'inhibition qui régulent l'adénohypophyse (Donovan, 1985; Malven, 1993; Marieb, 1999). (Le Manuel Merck 2000; Capen, 2001)

### 13.1 La glande thyroïde et les THs : aspect moléculaire et effets physiologiques

La thyroïde est la première glande fœtale active (Donovan, 1985). Elle produit la calcitonine et les THs, soit la thyroxine ou la tétraiodothyronine ( $T_4$ ) et la



Triiodothyronine ( $T_3$ ) Thyroxine ( $T_4$ )

**Figure 1.2 :** Les THs incluent la  $T_3$  et la  $T_4$  (Tirées de Cayrou, 2003)

triiodothyronine ( $T_3$ ). Dérivées d'acides aminés, les THs sont formées de deux tyrosines condensées liées à 3 ( $T_3$ ) ou 4 ( $T_4$ ) atomes d'iode (Figure 1.2). Essentiel à leur synthèse, certaines régions du monde (Grands Lacs, États-Unis, Alpes suisses et Tasmanie) pauvres en iode, l'ajoute au sel (Canada) et au pain (Ginsberg *et al.*, 2000).

Les THs agissent sur l'ADN des toutes les cellules sauf celles adultes de l'encéphale (Malven, 1993), de la rate (Donovan, 1985), de l'utérus et de la thyroïde (Marieb, 1999). Dans la cellule, les THs sont converties en  $T_3$  ou en  $T_3$  reverse ( $rT_3$ ). La majorité des actions des THs se fait par l'intermédiaire du récepteur nucléaire des THs (TR), le  $TR\alpha$  ou le  $TR\beta$  (Zoeller *et al.*, 2002). La liaison du ligand stimule la synthèse d'ARN messager qui produit des protéines (Donovan, 1985) et favorise le découplage des phosphorylations oxydatives dans les mitochondries. Ainsi, les principaux effets physiologiques des THs sont l'augmentation de la synthèse protéinique et de la consommation d'oxygène (Le Manuel Merck, 2000; Allain, 2004).

Les THs sont essentielles au développement des systèmes nerveux (Donovan, 1985) et osseux du fœtus. Elles favorisent la croissance (Le Marec, 2000), la motilité et le tonus gastro-intestinal. Elles aident au bon fonctionnement des muscles, des organes génitaux et du cœur (Allain, 2004). Elles stimulent la lactation et la sécrétion du suc digestif. Elles favorisent l'hydratation et l'activité sécrétrice de la peau. Elles

accélèrent le métabolisme basal et la production de chaleur. Elles favorisent le catabolisme du glucose, la mobilisation des lipides et la synthèse hépatique du cholestérol. Elles facilitent les effets du SN sympathique. Elles interfèrent dans la biosynthèse de neurotransmetteurs adrénergiques affectant l'état émotif et le comportement (Donovan, 1985; Sher, 2001). (Martin, 1985; Marieb, 1999)

### 1.3.2 Les THs : biosynthèse, métabolisme et transport

La thyroïde est composée de follicules, lieu de la biosynthèse des THs, qui captent l'iode sanguin, l'oxydent et forment la thyroglobuline. Déchargée et intégrée au colloïde, une thyroperoxydase (enzyme à Se) fixe à ses noyaux de tyrosine un ou deux atomes d'iode formant des  $T_1$  et  $T_2$  qui recouplés entre eux engendrent des  $T_3$  et  $T_4$ . Le tout passe par microendocytose aux cellules épithéliales où la thyroglobuline est hydrolysée. Les THs diffusent dans le sang. La thyroglobuline et l'iode des  $T_1$  et  $T_2$  sont recyclés. (Marieb, 1999; Le Manuel Merck, 2000; Allain, 2004)

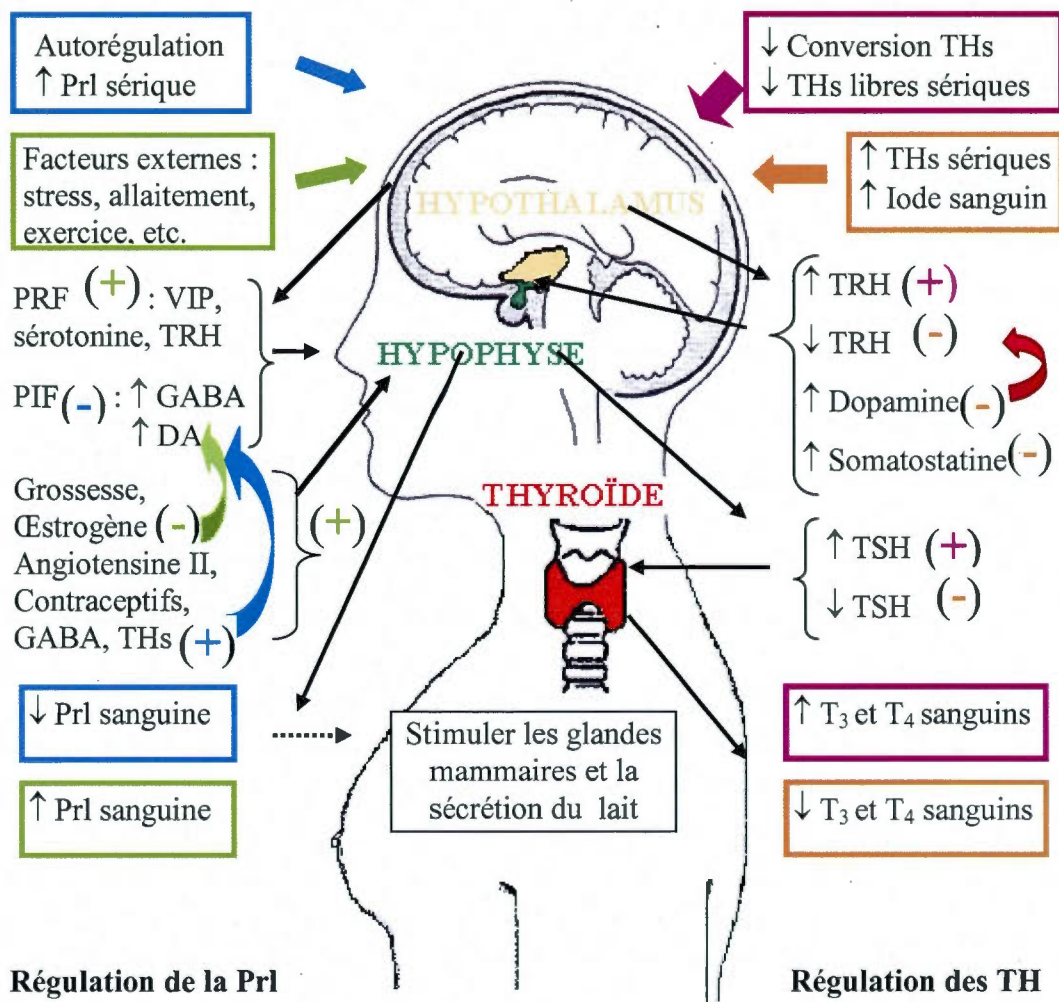
La thyroïde produit 15 fois plus de  $T_4$  que de  $T_3$ , pourtant cette dernière est 10 à 15 fois plus active. Par conséquent, les tissus cibles ont une sélénoprotéine, l'iodothyronine 5'-désiodase (IDI), qui convertit les THs (Martin, 1985; Allain, 2004). Les IDI-1 (thyroïde, foie, reins et hypophyse) et les IDI-2 (cerveau, tissus adipeux, hypophyse et placenta) activent les THs en désionisant l'anneau externe de la  $T_4$  en  $T_3$ . Au contraire, la IDI-3 (cerveau et foie) inactivent les THs en désionisant l'anneau interne de la  $T_4$  et de la  $T_3$  respectivement en  $rT_3$  et en  $T_2$  (Rayman, 2000; Schweizer *et al.*, 2004). Les THs sont aussi dégradées par conjugaison via des sulfatases et des glycuronidases dans les reins et le foie. Ainsi, environ 20% de la  $T_3$  circulante provient de la thyroïde (Le Manuel Merck, 2000).

Dans le sang, 0,03% de la T<sub>4</sub> totale (T<sub>4</sub>T) et 0,3% de la T<sub>3</sub> totale (T<sub>3</sub>T) sont libres (T<sub>3</sub>L et T<sub>4</sub>L) et exercent une action biologique. Les autres THs sériques sont liées à des protéines, principalement la globuline (*thyroxin-binding globulin* ou TBG), mais aussi la préalbumine (ou transthyrétine) et l'albumine. La prise de contraceptifs et la grossesse accentuent les niveaux plasmatiques de la TBG et ce, contrairement à une carence protéinique (Allain, 2004). Pour garder une même fraction de THs libres, la synthèse des THs est respectivement augmentée (Ginsberg *et al.*, 2000) et diminuée (Le Manuel Merck, 2000).

### 1.3.3 La TSH et les THs: régulation

La synthèse des THs est régulée par la thyrotropine (*thyroid stimulating hormone* ou TSH), sécrétée par l'adénohypophyse, et par rétro-inhibition (Le Marec, 2000). Une baisse des taux de THs sériques libres et de leur conversion dans l'hypophyse provoque la libération de la TSH qui accroît l'expression de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase, ainsi que la capture d'iode, stimulant la synthèse des THs (Martin, 1985; Allain, 2004). De plus, l'hypothalamus produit de la thyroolibérine (*thyrotropine releasing hormone* ou TRH) qui active la sécrétion de la TSH (Malven, 1993). La TRH est aussi sécrétée lors d'un besoin énergétique accru dont la grossesse, afin de surmonter la rétro-inhibition. Au contraire, une hausse des taux sériques de THs et, entre autres, d'iode exercent une rétro-inhibition sur l'axe hypothalamique-hypophysaire. Dans ce cas, la sécrétion de la TSH est arrêtée et l'hypothalamus produit de la somatostatine (facteur d'inhibition) qui renforce l'inhibition. De plus, une libération neuronale de dopamine (DA) dans le système vasculaire porte (Malven, 1993) bloque la synthèse de la TRH et de la TSH, causant une baisse de la synthèse des THs (Marieb, 1999; López *et al.*, 2000; Le Manuel Merck, 2000). La Figure 1.3 présente une synthèse et une schématisation personnelle de la régulation des THs dans le corps humain.





**Figure 1.3 :** Synthèse personnelle de la régulation des TH et de la Prl.

**Légende :** ↑ : augmentation; ↓ : baisse; (+) : cause une stimulation;  
(-) : entraîne une inhibition; → : effet observé; .....→ : effet possible

La figure est séparée en deux parties. La partie de gauche schématise la régulation de la Prl et celle de droite, la régulation des THs. Les scénarios possibles concernant la Prl sont en bleu et en vert, causant respectivement une baisse et une hausse des niveaux de Prl sanguins. Quant aux THs, les situations en mauve et en orange mènent respectivement à une élévation et une diminution des concentrations de THs sanguins. L'ordre des événements des différents scénarios se déroule de haut en bas.

### 1.3.4 Les THs : dysfonctionnements et troubles de santé

Un Canadien sur 20, surtout des femmes (Fisher *et al.*, 1997), souffre de trouble thyroïdien dont l'état et la sévérité sont évalués par le dosage de la TSH et des THs sanguins. Ainsi, des valeurs normales de TSH indiquent dans 99% des cas un fonctionnement thyroïdien adéquat. Par contre, des niveaux indétectables de TSH couplés à des niveaux élevés de THs, surtout de la T<sub>4</sub>, sans maladie psychiatrique ou médication, prédisent une hyperthyroïdie, alors que des niveaux élevés de TSH et faibles de T<sub>4</sub> indiquent une hypothyroïdie (Ginsberg *et al.*, 2000; Santé Canada, 2001).

L'hyperthyroïdie est caractérisée par un hypermétabolisme : amaigrissement, fonte et faiblesse musculaire, élévation du rythme cardiaque, arythmie, nervosité, agressivité, sueurs abondantes (Ginsberg *et al.*, 2000), difficulté à se concentrer et sautes d'humeur (Santé Canada, 2001). La cause fréquente est la maladie auto-immune de Graves ou de Basedow où des anticorps agonistes des récepteurs de la TSH sont produits (Allain, 2004). L'absence de mécanisme de rétro-inhibition pour ceux-ci cause une synthèse continue des THs (Donovan, 1985). Les autres causes d'hyperthyroïdie sont, entre autres, la sécrétion inappropriée de la TSH, la grossesse molaire, le goitre toxique (tumeur bénigne) et la prise de médicament (Marieb, 1999).

L'hypothyroïdie est une baisse de la sécrétion des THs ou une résistance à leurs actions, causant un ralentissement des fonctions mentales (dépression et perte de mémoire) et physiques (réduction du rythme cardiaque, anémie, constipation, artériosclérose, baisse de la température corporelle, élévation du cholestérol, prise de poids et absence de transpiration) (Ginsberg *et al.*, 2000; Santé Canada, 2001). Un désordre des THs foetal ou une carence maternelle en iode durant le grossesse mène au crétinisme causant de graves troubles neurodéveloppementaux infantiles. L'hypothyroïdie subclinique de la femme enceinte est aussi liée à une baisse du

quotient intellectuel du nouveau-né (Zoeller *et al.*, 2002; Allain, 2004). Les autres causes d'hypothyroïdie sont une médication, une thyroïdite d'Hashimoto, une maladie hypophysaire ou des glandes surrénales et un changement hormonal (post-partum et ménopause) (Donovan, 1985; Le Manuel Merck, 2000).

### **1.3.5 Facteurs affectant la glande thyroïde**

Le tabagisme affecte les THs. Chez les fumeurs la thiocyanate sérique (inhibitrice de la capture d'iode) est élevée (Gasparoni *et al.*, 1998), le goitre et la maladie de Basedow sont plus fréquents, l'exophtalmie (complication de cette maladie) (Prummel et Wiersinga, 1993) et l'hypercholestérolémie sont plus graves (Fisher *et al.*, 1997). Fisher *et al.* (1997) ont trouvé des valeurs sériques de TSH faible, de T<sub>4</sub> et de TBG élevés chez des fumeurs (31-49 ans). Ces résultats suggèrent que le tabac affecterait les THs en perturbant la T<sub>4</sub> et la TBG. De plus, la nicotine de la cigarette stimule le SN sympathique qui active la sécrétion des THs, tandis que d'autres composés de la cigarette pourraient avoir des actions stimulant directement la thyroïde (Utiger, 1998). Le vieillissement perturbe aussi la sensibilité des récepteurs cellulaires, la sécrétion, la vitesse de dégradation et d'excrétion des hormones. La quantité de tissu conjonctif de l'adénohypophyse s'accroît, sa vascularisation et le nombre de cellules hormonopoïétiques baissent et les follicules se surchargent de colloïde. Ainsi, la TSH sérique et les risques de trouble thyroïdien s'élèvent avec l'âge (Ginsberg *et al.*, 2000), mais les THs sériques diminuent (Marieb, 1999).

### **1.4.1 La prolactine (PRL) : effets physiologiques et régulation**

La PRL existe sous différentes formes de bioactivité distincte. Présente chez tous les vertébrés, elle a une grande diversité de fonctions (Malven, 1993; Cooke *et al.*, 2004). Chez l'humain, elle a des effets lactogénique (stimulation de la sécrétion du lait) et mammothrophique (stimulation de la croissance des glandes mammaires). Par

contre, elle est aussi libérée en cas de stress (Malven, 1993), lors de relations sexuelles, durant l'allaitement et pourrait jouer un rôle d'osmorégulation chez le fœtus (Donovan, 1985; Le Manuel Merck, 2000 ; Cooke *et al.*, 2004).

La PRL est sécrétée par les cellules lactotrophes de l'adénohypophyse de manière pulsatile. Contrairement aux autres hormones hypophysaires, elle est régulée négativement par l'hypothalamus qui synthétise un facteur d'inhibition de la PRL (*prolactine inhibiting factor* ou PIF), la DA (Martin, 1985; Malven, 1993; Le Manuel Merck, 2000). L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et les THs qui agissent directement sur la libération de la DA et sur l'hypophyse, inhibent aussi la sécrétion de la PRL (Cooke *et al.*, 2004; Touraine, 2006). De plus, la PRL s'auto-régule en activant des neurones hypothalamiques tubéroinfundibulaires qui relâchent de la DA dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire (Malven, 1993). En effet, des niveaux sériques élevés de PRL accentuent la quantité de DA qui atteint l'hypophyse, ainsi que son action inhibitrice. La DA est un neurotransmetteur essentiel, impliqué dans les processus de l'apprentissage, de la mémoire et de la motricité. Certains contaminants dont le Cd, le Hg, le Mn et le Pb sont connus pour affecter le système dopaminergique et perturber la synthèse de la PRL (Anderson *et al.*, 1982; Mutti *et al.*, 1996; Mutti et Smargiassi, 1998; Smargiassi et Mutti, 1999; Lucchini *et al.*, 2000; Goyer et Clarkson, 2001; Takser *et al.*, 2004a, 2005a; de Burbure *et al.*, 2006). Ainsi, le dosage de la PRL sanguine est utilisé comme indicateur indirect du fonctionnement du système dopaminergique et comme marqueur des effets de certaines substances neurotoxiques (Mutti *et al.*, 1996).

La synthèse de la PRL est stimulée par des facteurs hypothalamiques tels que la sérotonine [facteur de libération de la PRL ou *prolactine releasing factor* (PRF)] (Marieb, 1999) et la TRH (Capen, 2001), ainsi que par des facteurs périphériques dont l'œstrogène, la prise de contraceptif, la grossesse, l'allaitement, un stress



psychique ou physique (Donovan, 1985), le peptide intestinal vasoactif (VIP) situé dans l'hypothalamus et l'angiotensine II. L'œstrogène accentue aussi le catabolisme de la DA, réduit la sensibilité des cellules lactotrophes à la DA, diminuant ainsi son effet inhibiteur (Martin, 1985). (Le Manuel Merck, 2000 ; Touraine, 2006) La Figure 1.3 schématise une synthèse personnelle de la régulation de la PRL.

#### **1.4.2 La PRL : troubles de santé**

Chez les hommes le PIF prédomine, tandis que chez les femmes les cellules lactotrophes et la PRL sérique sont plus élevées (Donovan, 1985). L'hypersécrétion (galactorrhée, l'aménorrhée et l'hyperprolactinémie) est un désordre commun de l'hypophyse et peut indiquer un trouble physiologique (hypoglycémie), pathologique [tumeur hypophysaire (Malven, 1993) ou insuffisance rénale chronique] ou pharmacologique (phénothiazine, opiacé et antidépresseur). L'hypersécrétion de la PRL cause chez la femme l'infertilité et chez l'homme, l'impuissance et l'hypertrophie diffuse bénigne des tissus glandulaires mammaires (gynécomastie) (Le Manuel Merck, 2000).

## **2. Altérations précoces à la santé**

De nos jours, beaucoup d'inquiétude s'élève face aux risques de diverses substances environnementales auxquelles les populations sont faiblement et chroniquement exposées. Pour la plupart, on ne sait pas s'il existe des seuils de nocivité. Le SN possède des capacités importantes de plasticité compensant pendant un certain temps les atteintes, mais une exposition répétée faible à modérée d'un neurotoxique durant plusieurs mois ou années peut altérer ses fonctions de manière progressive et insidieuse. (Mergler, 1998; Zayed *et al.*, 2003)

La détérioration de la santé inclut un continuum de symptômes et d'effets variant selon le composé, l'exposition et l'individu (génétique, âge, sexe, habitudes de vie, santé et diète). L'interférence continue avec les processus moléculaires et cellulaires peut altérer graduellement les fonctions psychologiques et neurophysiologiques sans nécessairement présenter de désordre fonctionnel, pouvant passer inaperçus pendant de nombreuses années. Cependant, de tels changements précoces, non diagnostiqués cliniquement, peuvent entraîner une diminution du bien-être et constituer un problème pour l'individu et l'ensemble d'une population (Mergler, 1998; Zayed *et al.*, 2003).

### **3. Contaminants environnementaux : les métaux (sources et effets généraux)**

Le Hg, le Cd, le Mn et le Pb sont des métaux ubiquistes d'origine naturelle, mais surtout anthropogénique. Au Canada, leurs sources d'émissions atmosphériques sont l'incinération de déchets domestiques (Hg et Pb), la combustion de la matière fossile (Hg, Mn et Pb), les industries (Hg) dont les mines (Cd et Hg), les fonderies (Cd et Pb) et la métallurgie (Pb et Mn) et les réservoirs hydroélectriques (Hg) (Guide de l'InVS, 2002; Goyer et Clarkson, 2001; Khaniki *et al.*, 2005). Ces métaux peuvent être transportés par les courants atmosphériques durant plusieurs années, voire une centaine d'années, autour du monde (Hermanson et Brozowski, 2005).

La NT est la source majeure d'exposition aux métaux pour l'ensemble de la population et les Nations autochtones (Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005; Gagnon *et al.*, 2003; Panisset *et al.*, 2003). Les métaux peuvent produire divers effets sur la santé. Le Mn et le Se, un métalloïde, sont des oligo-éléments essentiels qui, incorporés à des enzymes ou des hormones, sont nécessaires au métabolisme. Primordiaux en faible quantité, tant un déficit qu'un excès de ceux-ci cause un problème de santé. Au contraire, le Cd, le Pb et le Hg n'ont aucune fonction nutritive

et physiologique (Le Manuel Merck, 2000). Intrinsèquement toxiques (Hermanson et Brozowski, 2005), ils sont connus comme neurotoxiques (Mergler, 1998) et perturbateurs endocriniens (THs, DA et PRL). En effet, tel que cité et démontré par plusieurs études sur les oiseaux, les reptiles (Brasfield *et al.* 2004), les poissons (Hontela *et al.*, 1992, 1995, 1996) et les mammifères (Gupta et Kar, 1999; Khotimchenko *et al.*, 2004), ces métaux peuvent causer des altérations morphologiques de la thyroïde, une interruption de la sécrétion de la TSH, une baisse de la T<sub>4</sub> sérique, une perturbation du transport des THs et une inhibition de l'activité des IDI. Certaines évidences, discutées plus loin, ont montré des effets semblables chez les humains, mais ils sont moins documentés que ceux notés chez les animaux (Brucker-Davis, 1998). De plus, ces métaux sont aussi connus pour affecter la DA et par le fait même la régulation de la PRL (Brucker-Davis, 1998; Takser *et al.*, 2004a, 2004b, 2005a, 2005b).

### 3.1 Le mercure (Hg)

#### **Le Hg : sources, absorption, distribution et excrétion**

Le Hg est présent dans les sols, le dégazage de la croûte terrestre, les volcans et les océans. Il existe sous forme élémentaire, de sels inorganiques et de composés organiques tels que le méthylmercure (MeHg) (Goldman *et al.*, 2001; Counter et Buchanan, 2005). Le profil toxicologique et les effets du Hg varient selon sa forme chimique. Le MeHg est le plus toxique et inquiétant. En effet, dans les écosystèmes aquatiques, le Hg est méthylé par des bactéries anaérobies en MeHg, un puissant neurotoxique (Goyer et Clarkson, 2001; Clarkson, 2002). Bioamplifié dans la chaîne alimentaire, il représente 1% du Hg total dans l'eau et 90%, dans la faune et la flore (WHO, 1990). La consommation de poissons, de mollusques, de crustacés et d'animaux marins est la principale voie d'absorption du MeHg (WHO, 1989;

Clarkson, 1998; Mergler *et al.*, 1998; NRC, 2000; Panisset *et al.*, 2003; Counter et Buchanan, 2005; Khaniki *et al.*, 2005) et peut représenter jusqu'à 90% de l'apport de Hg total dans la diète (Horvat *et al.*, 2002; Mahaffey *et al.*, 2004). Des traces de Hg total ont aussi été détectés dans les œufs et les abats d'animaux dont les reins (Mahaffey *et al.*, 2004). Accumulé dans les tissus animaux, le Hg n'est pas éliminé par la cuisson (Flaherty *et al.*, 2003; Hightower et Moore, 2003).

Selon plusieurs auteurs, le MeHg ingéré est absorbé par le tractus gastro-intestinal (90-100%). Retrouvé dans le sang (1-10%), il est distribué dans le corps en 2 jours et atteint le cerveau en 3 jours (Suzuki *et al.*, 1991; Clarkson *et al.*, 1998). La mobilité du MeHg découle de sa capacité à lier les groupements thiols (-SH) de la cystéine de l'hémoglobine (95% MeHg) (NRC, 2000) et des protéines (Khaniki *et al.*, 2005). Ainsi, le MeHg se lie par mimétisme moléculaire de la L-méthionine à la L-cystéine et traverse via un transporteur d'acides d'aminés neutre les cellules endothéliales des capillaires de la barrière hémato-encéphalique (BHE), tubulaires proximales du rein et épithéliales qui tapissent le petit intestin, le canal et la vésicule biliaire (Suzuki *et al.*, 1991). Le MeHg traverse aussi le placenta. Il s'accumule dans les reins, le foie (50%), le SN (10%) (Counter et Buchanan, 2005) et le sang, ainsi que dans divers tissus foetaux (Clarkson, 2002).

La stabilité de la liaison Hg-CH<sub>3</sub> du MeHg rend sa dégradation enzymatique difficile. Néanmoins, plusieurs processus permettent sa distribution intra-organe et son excrétion. Dans le foie et les reins, le MeHg forme un complexe soluble avec le glutathion (GSH) (Suzuki *et al.*, 1991). Ce complexe hépatique est soit exporté dans le plasma ou sécrété dans la bile. Du plasma, il est dirigé aux reins où deux hydrolyses, impliquant l' $\gamma$ -glutamyltranspeptidase et la dipeptidase, lient d'abord le MeHg aux groupements -SH de la cystéinyglycine et ensuite, à ceux de la cystéine, libre par la suite d'entrer dans les cellules tubulaires proximales par le transport



d'acides aminés neutre (Suzuki *et al.*, 1991). Couplé à la bile, les sous-produits des reins (MeHg-cystéinyglycine et MeHg-cystéine) peuvent être réabsorbés au niveau de la vésicule biliaire et du petit intestin via la circulation entéro-hépatique ou le MeHg est déméthylé ( $\text{Hg}^{2+}$ ) par la microflore intestinale et excrété (Suzuki *et al.*, 1991; Clarkson, 2002). Le MeHg peut également être déméthylé par les macrophages tissulaires. Le  $\text{Hg}^{2+}$  stimule la production hépatique de la métallothionéine (MT), impliquée dans l'homéostasie des métaux (Cd, Hg, cuivre, argent et zinc). Riche en -SH, elle lie le Hg et protège, en partie, de sa toxicité (Hu, 1998). Lentement et quotidiennement, 1% de la charge corporelle du MeHg est excrétée dans les fèces (90%), l'urine (10%) (Goldman *et al.*, 2001; Clarkson, 2002), les cheveux et les poumons (Suzuki *et al.*, 1991). La grossesse et l'allaitement accentuent l'excrétion de Hg du corps de la mère vers le fœtus et le bébé (Counter et Buchanan, 2005). La demi-vie du MeHg est environ de 45-70 jours.

### **Le Hg : effets d'une exposition aiguë**

Les acquis sur la toxicité du Hg découlent d'accidents à forte dose. En 1956, le premier cas de désordre neurologique a été rapporté suite aux déversements de MeHg d'une usine dans la baie de Minamata (Japon), contaminant les poissons et les fruits de mer consommés par les habitants. Ces événements ont démontré la bioamplification du Hg dans le réseau trophique et la grande sensibilité du cerveau fœtal (Goyer et Clarkson, 2001; Clarkson et Strain, 2004; Counter et Buchanan, 2005). À Niigata au Japon (1964-65), un déversement semblable a permis d'établir le niveau de Hg le plus bas où des effets néfastes sont observés (sang et cheveux) (Saviuc et Sam-Laï, 2004). D'après ces informations, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a convenu qu'un apport quotidien tolérable de Hg correspondait à 30  $\mu\text{g}$  soit à 20  $\mu\text{g/L}$  de Hg sanguin et à 5  $\mu\text{g/g}$  de Hg dans les cheveux. En Iraq (1971-72), l'intoxication et la mort de personnes qui ont ingérées du pain fait de céréales traitées

avec un fongicide au MeHg a permis d'ériger la courbe de dose-réponse d'une exposition aiguë prénatale et adulte au Hg (Myers *et al.*, 2000; Clarkson, 1998, 2002; Clarkson et Strain, 2004).

### **Le Hg : effets d'une exposition chronique**

Les résultats d'études portant sur l'exposition chronique à faible dose au MeHg, principalement liée à la consommation de poissons, revus par Clarkson et Strain (2004) et Counter et Buchanan (2005) ne sont pas aussi clairs que ceux observés lors d'exposition aiguë. Les études épidémiologiques portant sur des populations adultes (Canada, Pérou, Samoa et Méditerranée) n'ont pas montré d'effet neurologique (Myers *et al.*, 2000). Par contre, des altérations précoces telles que des atteintes motrice, visuelle et neuropsychologique ont été notées en Amazonie (Lebel, 1996, 1998; Dolbec *et al.*, 2000; Yokoo *et al.*, 2003). Chez les enfants, aucun effet neurologique n'a été noté chez les Cris du Nord du Québec, du Pérou (Myers *et al.*, 2000) et de la Guyane Française, mis à part des anomalies des réflexes ostéotendineux chez les garçons Cris et Guyanais (Saviuc et Sam-Lai, 2004). Par contre, des altérations précoces à la santé affectant la qualité de vie ont été démontrées à des niveaux d'exposition jugés sécuritaires (Lebel *et al.*, 1996, 1998).

Quoi qu'il en soit, tel que cité revu par Mergler *et al.* (2007), plusieurs études réalisées dans différentes parties du monde ont montré que les nouveaux-nés et les enfants exposés in utero au MeHg et/ou durant leur enfance, à des niveaux subcliniques ou retrouvés dans la population en général, avaient un statut neurologique plus faible et un développement plus lent. Chez les enfants, l'exposition au MeHg in utero a été associée à de plus faibles performances aux tests évaluant le langage, l'attention, la mémoire, les fonctions visuospaciales et motrices (revue, Mergler *et al.*, 2007).

Tel que résumé par Van Oostdam *et al.* (1999 et 2005), NRC (2000), Saviuc et Sam-Lai (2004) et Counter et Buchanan (2005) des divergences ont été observées dans les grandes études longitudinales et prospectives. Aux Iles Féroé, l'exposition prénatale au MeHg a montré des déficits de l'attention, du langage, de la mémoire et à un moindre degré, une baisse des performances visuospatiales et des habiletés motrices (Grandjean *et al.*, 1997). Au contraire, l'étude aux îles Seychelles n'a pas observé d'effet entre l'exposition prénatale au MeHg et le développement neurocomportemental, sauf à l'âge de 9 ans où une association a été obtenue entre l'exposition au MeHg et deux des 21 mesures neurocomportementales évaluées (Myers *et al.*, 2000, 2003; Shamlaye *et al.*, 2004). Par contre, les auteurs attribuent ces derniers résultats à la chance (Myers *et al.*, 2003). Tel que résumé par divers auteurs (Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005; Goldman *et al.*, 2001; Saviuc et Sam-Lai, 2004; Counter et Buchanan, 2005; Hansen et Gilman, 2005), ces différences notées entre ces études, malgré des niveaux d'exposition au Hg comparables, pourraient s'expliquer par des tests, des biomarqueurs, l'âge d'évaluation et le profil alimentaire différents. En Nouvelle-Zélande, tel que résumé par Saviuc et Sam-Lai (2004), la cohorte d'enfants similaire à celle aux Seychelles a montré des impacts sur le quotient intellectuel, le développement du langage, la performance visuospatiale et les habiletés motrices grossières. Néanmoins, l'auteur note que l'instabilité des résultats a été critiquée et que ces résultats, divergents de l'étude aux Seychelles et non influencés par la présence de facteurs confondants (BPCs), seraient moins explicables.

À titre indicatif, le Tableau 1.1 présente des niveaux d'exposition au Hg total, mesurés dans différents bioindicateurs (sang ombilical, sang et cheveux maternels), d'importantes études de cohortes portant sur les effets du Hg sur le neurodéveloppement, ainsi que dans diverses études réalisées auprès de populations autochtones canadiennes.



**Tableau 1.1 : Concentrations de Hg total mesurées chez différentes populations**  
(Tirées de Van Oostdam *et al.*, 2005<sup>a</sup>; Hansen et Gilman, 2005<sup>b</sup>)

Cohortes- Populations	Bioindicateurs	Années	N	Moy.	Min.-Max.
<b>Canada<sup>a</sup></b>					
Inuits du Nuvavik	Sang cordon ombilical (µg/L)	1996-00	95	18.5	2.8-97.0
	Sang maternel (µg/L)	1993-95	130	10.4	2.6-44.2
	Cheveux maternels (µg/g)	1992	123	3.7	0.3-14.0
Sud du Québec	Sang cordon ombilical (µg/L)	1977-78	1108	1.0	0.9-1.0 <sup>c</sup>
Cris de la Baie James	Cheveux de femmes non enceintes (µg/g) <sup>d</sup>	1981	70	2.5	Max=19.0
	Cheveux maternels (µg/g)		215	6.0 <sup>e</sup>	5.2 <sup>f</sup>
<b>États-Unis<sup>a</sup></b>					
	Cheveux de femmes non enceintes (µg/g)	1981	127 4	0.36 <sup>g</sup>	0.14-0.90
	Cheveux de femmes non enceintes (µg/g)	1981	154 6	0.24 <sup>h</sup>	0.09-0.62
<b>Iles Féroé<sup>a</sup></b>					
1 <sup>ère</sup> cohorte	Sang cordon ombilical (µg/L)	1986-87	894	22.9	
	Cheveux maternels (µg/g)	1994-95	914	4.3	
2 <sup>e</sup> cohorte	Sang cordon ombilical (µg/L)		163	20.4	1.9-102.0
	Cheveux maternels (µg/g)		144	4.1	0.4-16.3
<b>Iles Seychelles<sup>a</sup></b>					
Étude principale	Cheveux maternels (µg/g)	1989-90	740	5.9	0-25
Étude pilote	Cheveux maternels (µg/g)		789	6.6	0.6-36.4
<b>Nouvelle-Zélande<sup>a</sup></b>					
	Cheveux maternels (µg/g)	1978-84	935	8.3 <sup>f</sup>	6.0-86.0
<b>Groenland, Baie Disco<sup>a</sup></b>					
	Sang cordon ombilical (µg/L)	1994-96	178	25.3	2.4-181.0
	Sang maternel (µg/L)	1994-96	180	12.8	1.9-75.6
<b>Japon, Minamatah<sup>b</sup></b>					
	Cheveux (µg/g)				50-700

Notes : Moy.: moyenne géométrique; <sup>c</sup> Intervalle de confiance à 95%; <sup>d</sup> Femmes entre 15 et 39 ans;  
<sup>e</sup> Moyenne arithmétique; <sup>f</sup> Écart-type; <sup>g</sup> Consommateurs et <sup>h</sup> non-consommateurs de fruits de mer.

Les effets les plus dévastateurs du MeHg sont sur le cerveau (fœtus et adulte). Contrairement au fœtus où les dommages sont diffus et étendus, chez l'adulte, le MeHg entraîne des effets progressifs et à des niveaux élevés, focalisés, dont une perte de neurones dans le cortex visuel et le cervelet (Goldman *et al.*, 2001; Saviuc et Sam-Lai, 2004; Khaniki *et al.*, 2005). Le seuil de nocivité du MeHg sur le développement n'a pas encore été établi (Gochfeld et Burger, 2005; Counter et Buchanan, 2005).

### **Le Hg : mécanismes de toxicité**

Les mécanismes de neurotoxicité du MeHg ne sont pas bien connus (NRC, 2000), mais certaines molécules cibles ont été proposées dont celles de la BHE, du cytosquelette, du transport axonal, de la sécrétion et de la production de neurotransmetteurs, du métabolisme, de signaux cellulaires, de la synthèse de l'ARN, du système respiratoire, de la production d'énergie et de protéines. Le MeHg (Clarkson, 2002) et le  $\text{Hg}^{2+}$  serait possiblement responsables des dommages au cerveau (NRC, 2000; Counter et Buchanan, 2005), ainsi que le stress oxydatif. En effet, l'hydrolyse du MeHg lors de son entrée cellulaire produit des radicaux libres qui détruisent les cellules nerveuses et peroxydent les lipides (Park *et al.*, 1996).

### **Le Hg : effets généraux sur la santé (PRL et THs)**

Tel que cité par le NRC (2000), l'Agence de la protection environnementale des États-Unis considère le Hg comme un possible cancérigène pour l'humain (Khaniki *et al.*, 2005). De plus, diverses études animales et humaines ont montré que le MeHg a des effets nocifs sur les systèmes immunitaire (Goldman *et al.*, 2001), reproductif (Hightower et Moore, 2003) et cardiovasculaire (Clarkson, 2002; Chan et Egeland, 2004; Hansen et Gilman, 2005; Stern, 2005).

Il a également été démontré qu'une exposition au Hg pouvait affecter les THs et la PRL. En effet, il a été revu par Watanabe (2002) qu'une exposition prénatale au MeHg chez les souris affectait l'activité des IDI. Brucker-Davis (1998) a aussi revu que le Hg causait chez les animaux (poisson, rat, porc, lapin et souris) divers effets sur la fonction thyroïdienne, variant selon l'espèce et la dose. Takser *et al.* (2005b) ont aussi trouvé des relations inverses entre le Hg inorganique et les niveaux de T<sub>3</sub>T sanguins de femmes enceintes.

Une étude sur les effets neurologiques et rénaux de métaux dont le Hg a démontré que ce dernier causait une baisse significative de la PRL sérique chez des enfants européens (de Burbure *et al.*, 2006). Alession *et al.* (2002) ont trouvé une relation semblable chez des adultes italiens. De plus, une exposition professionnelle au Hg inorganique (HgI) a été associée, ainsi que le Hg urinaire, à une baisse de la PRL sanguine (Lucchini *et al.*, 2003). Autrement, une association positive a été observée entre la PRL sérique, le Hg sanguin et urinaire d'adultes exposés par la consommation de thon fortement contaminé au Hg (Carta *et al.*, 2003).

### 3.2 Le Cadmium (Cd)

#### **Le Cd : sources, absorption, distribution et excrétion**

Le Cd est utilisé dans la galvanisation, la peinture, les motifs décoratifs, les verres de cristal, les plastiques, les boues commerciales, les batteries et les cigarettes (Santé Canada, 2004; Goyer et Clarkson, 2001). La voie majeure d'exposition au Cd est l'alimentation : surtout les céréales, les fruits et les légumes (Panisset *et al.*, 2003), mais aussi le foie et les reins d'animaux marins et terrestres tels que les originaux et les cerfs de Virginie (Crête *et al.*, 1987; Glooschenko *et al.*, 1988), les poissons et les fruits de mer (moules, pétoncles et huîtres) (Van Oostdam *et al.*, 1999). Cependant,

l'inhalation de la fumée de cigarette peut aussi consister une source d'exposition à ne pas négliger. En effet, Elinder (1992) a montré que le Cd absorbé par l'ingestion de nourriture était très inférieur à celui absorbé par l'inhalation. Ainsi, tel que cité par Gagnon *et al.* (2003), malgré que des avis de santé au Québec aient été émis dans le passé pour la consommation d'abats de caribou, il a ensuite été démontré que la source majeure d'exposition au Cd chez les autochtones était le tabagisme.

Le Cd ingéré est absorbé de 5-8 % et une diète carencée en calcium, en fer et en protéines accentue son absorption. Le Cd inhalé de la fumée de cigarette est absorbé de 15-50% et ce, selon la consommation (Goyer et Clarkson, 2001). Le Cd sanguin est lié aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques. Il compétitionne avec le zinc et le Se pour s'insérer dans les métalloenzymes. Le Cd induit la synthèse de la MT, permettant d'accumuler du Cd dans le foie et les reins sans produire d'effet toxique (Santé Canada, 2004). Le Cd non lié peut induire une toxicité rénale. La BHE et la MT, produite par les cellules gliales, limitent respectivement l'entrée et la diffusion du Cd dans le SN. Sa demi-vie est d'une trentaine d'années et l'urine est sa principale voie d'excrétion (Goyer et Clarkson, 2001). Les niveaux de Cd sanguins sont supérieurs chez la femme et avec l'âge (Santé Canada, 2004).

### **Le Cd : exposition chronique et effets sur la santé (THs et PRL)**

Une exposition chronique affecte les systèmes squelettique, rénal, pulmonaire, cardiovasculaire et thyroïdien (Santé Canada, 2004; Goyer et Clarkson, 2001). Tel que cité par Gupta et Kar (1999), le Cd inhibe la fonction thyroïdienne des mammifères au niveau glandulaire et périphérique en empêchant la conversion des THs. Une exposition aiguë et subaiguë au Cd a respectivement causé des hausses et des baisses des niveaux des T<sub>4</sub> plasmatiques de truites arc-en-ciel (Hontela *et al.*, 1996). Des poulets exposés au Cd ont montré une baisse de l'activité de la IDI-1



hépatique et de la  $T_3$  sérique (Gupta et Kar, 1999). Tel que mentionné par Khotimchenko *et al.* (2004), des rats exposés à long terme à de faibles doses de Cd ont montré des changements histomorphologiques de la thyroïde et des baisses des niveaux de  $T_3$ . Brucker-Davis (1998) a aussi noté que le lapin, le singe, le rat, l'écureuil et le poisson exposés au Cd présentaient des goitres et des baisses des THs. De plus, le Cd interagit avec le Hg. Des études animales ont montré qu'il protégeait des effets néphrotoxiques du HgI en diminuant ses niveaux rénaux, mais augmentait ceux hépatiques (Miller et Groziak, 1997).

Calderoni *et al.* (2005) ont montré que des rats adultes exposés chroniquement à de l'eau contaminée au Cd présentaient des baisses des concentrations de la PRL sérique. De plus, Lafuente et Esquifino (1998) ont démontré que des expositions aiguës au Cd sur des rats inhibaient leurs sécrétions épisodiques de la PRL sanguine. Finalement, de Burbure *et al.* (2006) ont observé qu'une exposition chronique à faible dose au Cd était reliée à une baisse des niveaux sériques de la PRL, causant des effets subtils sur le système dopaminergique d'enfants européens.

### 3.3 Le manganèse (Mn)

#### **Le Mn : sources, absorption, distribution et excrétion**

Au cours du 20<sup>e</sup> siècle, la production minérale de Mn, son utilisation industrielle et ses niveaux dans l'air ont augmenté. Autrefois limité à la fabrication d'alliage d'acier, il est maintenant retrouvé dans les fongicides, les fertilisants, les batteries sèches, le verre, la céramique, les bobines électriques, les allumettes, la teinture, la soudure, les agents oxydants, les additifs alimentaires, la cigarette et l'essence comme anti-détonant (Williams *et al.*, 1999; Goyer et Clarkson, 2001).

La voie majeure d'exposition au Mn est l'alimentation : légumes verts, portion germinale des graines, fruits, noix, thé et quelques épices (Goyer et Clarkson, 2001). Le Mn présent dans la diète, ainsi que le zinc, le fer, le calcium, le Se, le cobalt, le complexe vitaminique B<sub>6</sub>, l'acide ascorbique et les protéines alimentaires, peuvent interagir avec le Cd de source environnementale (Van Oostdam *et al.*, 1999). Moins de 5% du Mn ingéré est absorbé par le tube gastro-intestinal et une carence en fer accroît son absorption et son entrée au cerveau. Lié à la  $\beta_1$ -globulin plasmatique, le Mn est régulé par le cycle entéro-hépatique (Zayed *et al.*, 2003) qui tel que cité par Takser *et al.* (2004b) est contrôlé par des mécanismes homéostatiques pour répondre aux besoins des diverses périodes de la vie. Le Mn traverse le placenta et la BHE et s'accumule dans le cerveau, surtout foetal, la glande pinéale et le bulbe olfactif (Tabacova, 1986). Il est excrété dans les fèces (Goyer et Clarkson, 2001).

#### **Le Mn : élément essentiel**

Le Mn est essentiel pour diverses fonctions, surtout pour le SN (Le Manuel Merck, 2000; Goyer et Clarkson, 2001). Un déficit ou un excès peut engendrer des troubles neurologiques et neuropsychiatriques (Zayed *et al.*, 2003). Le Mn est aussi capital pour la composition osseuse (Le Manuel Merck, 2000) et est un cofacteur de plusieurs réactions enzymatiques dont la phosphorylation, la coagulation, la synthèse du cholestérol et des acides gras (Goyer et Clarkson, 2001). Il a également un rôle d'antioxydant et est impliqué dans la lutte contre le diabète (Santé Canada, 2006).

#### **Le Mn : exposition chronique et effets sur la santé (PRL)**

Des expositions, même modérées, à des particules de Mn inhalables au travail (Mergler *et al.*, 1994) et dans l'environnement (Mergler *et al.*, 1999) causent des déficits neurologiques et des désordres de l'humeur. Tel que mentionné par Takser *et*



*al.* (2004a), il a été démontré qu'à forte dose le Mn interfère avec le système dopaminergique et que la PRL d'adulte varie selon l'exposition au Mn. En effet, des niveaux élevés de PRL ont été mesurés chez des travailleurs exposés au Mn (Mutti *et al.*, 1998; Smargiassi et Mutti, 1999). L'exposition chronique cause une accumulation de Mn dans les noyaux gris centraux, une diminution de la DA (Verity, 1999) et la maladie du manganisme dont les symptômes sont similaires au Parkinson (Mergler *et al.*, 1994). Takser *et al.* (2004a) ont trouvé que les concentrations de Mn dans le sang du cordon ombilical étaient significativement reliées aux niveaux de PRL sanguine du cordon. De plus, Kim *et al.* (2007) ont trouvé des niveaux de PRL élevés chez des soudeurs exposés au Mn et ont suggéré que le Mn supprimait la rétro-inhibition de la DA sur l'axe hypophyse-thyroïde.

### **3.4 Le plomb (Pb)**

#### **Le Pb : sources, absorption, distribution et excrétion**

Au Canada, le Pb est utilisé dans les batteries d'automobile, les cigarettes, les munitions, les turlottes et les plombs pour la pêche, la soudure, les conteneurs de déchets nucléaires, les tabliers de protection contre les rayons X, les verres d'écran de télévisions et d'ordinateurs, divers métaux, le cristal et les pigments d'émaux décoratifs. Ses effets sur la santé ont mené le Canada à le retirer de la peinture d'intérieur (1948), de l'essence (1990), de la construction et de la réparation des canalisations d'eau potable et à surveiller les émissions atmosphériques des industries. Il est aussi réglementé par les lois fédérales sur les produits dangereux et sur les aliments et les drogues (Santé Canada, 2004).

La nourriture (produits du potager, poissons et abats d'animaux) (Hermanson et Brozowski, 2005) est la source majeure d'exposition au Pb. Les autres sources sont la fumée de cigarette, l'eau potable et les balles de fusil dans les tissus d'animaux chassés (Scheuhammer *et al.*, 1998; Hermanson et Brozowski, 2005). Chez l'adulte, 10% du Pb ingéré est absorbé et moins de 5% reste dans le corps. Une carence en fer, en Ca, en zinc, en phosphore, en vitamines A et D, en protéines, un régime riche en gras, un jeûne et l'alcool augmentent son absorption. Plus 90% du Pb sanguin (PbS) est situé dans les érythrocytes. Après une demi-vie de 30 jours, il diffuse aux organes mous (foie, rate, poumons, reins, cerveau, muscles, coeur et SN), formant 5-10% du Pb biologiquement actif. Ensuite, il s'accumule dans les os (90% du Pb inerte) où sa demi-vie est supérieure à 25 ans. Un stress physiologique (grossesse, allaitement, fracture et ostéoporose) libère le Pb osseux dans le sang. Le Pb est éliminé dans l'urine et les fèces (Santé Canada, 2004; Goyer et Clarkson, 2001).

### **Le Pb : exposition chronique et effets sur la santé (THs et PRL)**

Le fœtus, l'enfant et la femme enceinte sont les plus sensibles au Pb. L'exposition chronique affecte les systèmes hématopoïétique, reproducteur, osseux, rénal, neurologique et endocrinien. Concentré dans la matière grise et les noyaux du SN, il cause des troubles physiques et intellectuels. En effet, le Pb entrave la connexion entre les neurones, leur adhésion à d'autres molécules et leur migration, ainsi que l'activité de la DA (Goyer et Clarkson, 2001). Plusieurs études indiquent que le Pb affecterait la sécrétion de la PRL en interférant avec la DA. L'ingestion de Pb chez des souris enceintes perturbe la production de PRL (Burright *et al.*, 1989). Des études épidémiologiques suggèrent que le tabagisme, une source d'exposition au Pb, a des effets adverses sur les niveaux de PRL maternels (Anderson *et al.*, 1982). Des travailleurs exposés au Pb ont montré des niveaux élevés de PRL sanguine (Lucchini *et al.*, 2000). Takser *et al.* (2005a) ont observé des relations inverses entre les niveaux de Pb dans le sang maternel et les concentrations de PRL dans le sérum, tandis que

des relations, quoique faibles, ont été notées entre les niveaux sanguins de Pb et de PRL du cordon ombilical. De plus, une étude sur des enfants européens exposés chroniquement à de faible dose de Pb a montré qu'il pouvait abaisser les niveaux sériques de PRL et par conséquent, affecter le système dopaminergique (de Burbure et al., 2006).

Des associations, quoi que parfois controversées, entre le PbS et les THs ont aussi été notées (Santé Canada, 2004). Tel que cité par Gupta et Kar (1999), des poulets exposés au Pb ont montré une inhibition de la conversion périphérique des THs. Des rats exposés au Pb ont présenté des altérations histomorphologiques de la thyroïde, ainsi qu'une baisse de son poids et des THs sanguines (Khotimchenko *et al.*, 2004). Tel que revu par Brucker-Davis (1998), des études animales (écureuil, rat, poisson et canard) et humaines sur l'exposition au Pb ont montré des diminutions de la T<sub>4</sub> (humains) et d'autres effets variables sur la fonction thyroïdienne. En Argentine, des travailleurs (hommes) exposés au Pb présentaient une hausse des THs et de la TSH sanguines, ainsi qu'une baisse des THs sanguines respective pour une PbS inférieure et supérieure à 50 µg/dL (López *et al.*, 2000). Tel que mentionné par Khotimchenko *et al.* (2004), une exposition humaine au Pb pourrait causer une toxicité sur l'axe hypothalamique-hypophyse-thyroïde, soit des niveaux élevés de TRH et un accroît de sa liaison à l'adénohypophyse, causant une élévation de la TSH. Les auteurs citent aussi qu'une exposition professionnelle au Pb inorganique a été associée à des altérations morphologiques de la thyroïde, à une détérioration de sa prise d'iode et à une baisse de la T<sub>4</sub>L sanguines.

### 3.5 Le sélénium (Se)

#### **Le Se : sources, absorption, distribution et excrétion**

Le Se est un métalloïde de forme organique (sélénométhionine et sélénocystéine) et inorganique (sélénite, sélénate et sélénide). Il est utilisé dans le verre, l'acier inoxydable, l'électronique, les explosifs, les provendes, les accumulateurs, les pigments, les fongicides, les médicaments et la xérographie (Santé Canada, 2006). Sa source majeure d'exposition est l'alimentation : poissons, fruits de mer, abats et chair d'animaux, produits laitiers, céréales (avoine, blé, maïs, riz et soya), fruits et légumes (Goyer et Clarkson, 2001). Par contre, son apport alimentaire varie selon ses disponibilités naturelles dans les sols et ses ajouts dans les aliments. Le Se présent dans la diète alimentaire pourrait interagir avec le Cd (Van Oostdam *et al.*, 1999).

L'absorption du Se dépend du contenu protéinique de la diète (WHO, 1987; Holben et Smith, 1999; Navarro-Alarcón et López-Martínez, 2000). Le Se sanguin est lié aux érythrocytes (50-70%) et est distribué aux tissus via sa liaison aux protéines (Sher, 2001). Le Se est surtout retrouvé dans le foie et les reins, mais aussi dans la rate, le pancréas, le cœur, les os, le cerveau, les poumons et les muscles. Il traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait, les fèces, l'urine et un peu par les poumons (Santé Canada, 2006; Chen et Berry, 2003). La demi-vie du Se est de 65 à 115 jours (Sher, 2001). Tel que cité par Chen et Berry (2003), les niveaux sanguins de Se diminuent avec l'âge.

#### **Le Se : élément essentiel et fonctions physiologiques**

Le Se est essentiel aux humains (Le Manuel Merck, 2000; Sher, 2001). En Chine, un faible apport alimentaire en Se a mené à la maladie de Keshan, une myocardiopathie endémique virale touchant les enfants et les femmes en âge de

procréer, et à la maladie de Kashin-Beck, une ostéo-arthropathie juvénile. Le Se prévient des infections virales, du cancer et des maladies cardiovasculaires. Il régule la fonction immunitaire, l'état émotionnel, le comportement, la reproduction et la fonction cognitive (Rayman, 2000; Sher, 2001). Agissant sur les THs, le Se est essentiel au développement, à la croissance et au métabolisme (Holben et Smith, 1999). De plus, il est inséré dans plusieurs protéines et enzymes ayant d'importantes fonctions. Par exemple, la sélénométhionine (acide aminé) remplace la méthionine, de manière non spécifique et sans être régulée, dans diverses protéines (Rayman, 2000), tandis que la sélénocystéine (acide aminé) est le site actif de diverses sélénoenzymes telles que les IDI, les glutathiones peroxydases (GSH-Px) et les sélénoprotéines P (SeP) (Köhrle, 1998; Chen et Berry, 2003).

Tel que cité par divers auteurs, le Se est essentiel à la synthèse, à l'activation et au métabolisme des THs (Köhrle, 1998; Sher, 2001; Hawkes et Keim, 2003). Selon Köhrle (1998) et Sher (2001), trois GSH-Px, une IDI-1, une thiorédoxine réductase et une SeP sont exprimées au sein de la thyroïde. En effet, plusieurs auteurs citent et démontrent par des études animales qu'une diète déficiente en Se cause une baisse de l'activité des IDI-1 (foie et reins), entraînant une diminution de la conversion des THs, ainsi qu'une chute et une hausse respective des niveaux sanguins de  $T_3$  et  $T_4$  (Sher, 2001; Schweizer *et al.*, 2004; Chang *et al.*, 2005). De plus, Chanoine *et al.* (1992) ont montré une baisse de la  $T_4$  circulante chez des rats carencés en Se, mais aucun effet sur les niveaux de la  $T_3$ . Ils ont expliqué ces résultats par une hausse de la demi-vie biologique de la  $T_4$  et une baisse de la désionisation de la  $T_3$ , où la compensation de la perte de conversion des THs résulte à des changements mineurs dans les niveaux de la  $T_3$ .

La GSH-Px est un antioxydant qui prévient la destruction oxydative de la membrane et protège les cellules (Rayman, 2000). Elle a des rôles cruciaux pour le



fonctionnement optimal du SN. Une carence en Se pourrait aggraver certaines maladies neurodégénératives (Schweizer *et al.*, 2004). De plus, tel que cité par Chen *et al.* (2006), le Se modère les effets toxiques de métaux lourds. La SeP est aussi un antioxydant qui lie l'arsenic, le Hg, le zinc, le nickel, le Cd, l'argent et le Pb, agissant comme chélateur de métaux, elle réduirait leur toxicité (Chen et Berry, 2003).

### **Le Se : Interactions Se, Hg et autres polluants**

Une co-accumulation de Hg-Se a été notée chez des victimes de Minamata, des mammifères marins, des mineurs et des dentistes (Horvat *et al.*, 2002; Watanabe, 2002; Chen et Berry, 2003), mais tel que stipulé par Chen *et al.* (2006) leurs mécanismes d'interactions sont encore inconnus. Diverses études ont analysé les interactions Hg-Se et leurs effets sur les organismes vivants et de laboratoire. Malgré leurs résultats controversés, les études animales suggèrent que le Se protégerait de la toxicité du MeHg (Högberg et Alexander, 1986; WHO, 1990; Imura et Naganuma, 1991; Watanabe *et al.*, 1999). Chez les animaux, une co-administration de Hg-Se a causé une baisse de la toxicité et de la neurotoxicité du Hg, contrairement à une hausse de ses effets lors d'une carence en Se. De plus, un apport en Se réduit l'inhibition de l'activité des GSH-Px par le MeHg (Cuvin-Aralar et Furness, 1991; Watanabe, 2002) et les effets toxiques de composés oxydants sur le système dopaminergique de souris (Chen et Berry, 2003).

Chez l'humain, plus précisément les consommateurs de poissons (Danemark, Japon, Canada et Suède), le Se modulerait la toxicité du Hg (Cuvin-Aralar et Furness, 1991; Watanabe, 2002). Par contre, aucune étude n'a pu conclure sur les interactions Hg-Se (Grandjean *et al.*, 1992a, 1992b; Dewailly *et al.*, 1997; Hagmar *et al.*, 1998) et sur le mécanisme d'action du Se. Néanmoins, des études ont montré que la forme chimique de Se dans les poissons permettait la synthèse de GSH-Px et de SeP



(Hagmar *et al.*, 1998), probablement impliquées dans la protection contre le MeHg. Une étude a aussi démontré un transport actif du Se maternel au fœtus, ainsi qu'une association entre les niveaux sanguins de Se du cordon ombilical, de Hg des cheveux maternels et l'activité d'enzymes de biotransformation placentaire, suggérant que le Se soit impliqué dans le système de défense de la mère contre le Hg (Kantola *et al.*, 2004).

Le Se peut aussi interagir avec d'autres polluants environnementaux. En effet, le Se présent dans la diète peut influencer la toxicité du Pb (Van Oostdam *et al.*, 1999). De plus, des actions métaboliques entre le Se, l'arsenic, le Cd, le Hg, le Pb, l'argent et le thallium ont été observées. Ces dernières interactions entraînent pour ces éléments des toxicités qui sont parfois antagonistes, voire synergiques (Santé Canada, 2006).

### **Le Se : mécanismes de protection contre la toxicité du Hg**

Les différentes formes chimiques du Hg et du Se et la présence d'autres composés, influençant leur toxicologie et leurs interactions, suggèrent l'existence de plusieurs modes d'action (Cuvin-Aralar et Furness, 1991; Watanabe, 2002). Ainsi, des mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets protecteurs du Se contre la toxicité du MeHg. Actuellement les plus probables sont la déméthylation du MeHg et la prévention des dommages oxydatifs des groupements méthyles (WHO, 1987) par la GSH-Px et la formation subséquente d'un complexe inerte HgI-SeP (Cuvin-Aralar et Furness, 1991; Watanabe, 2002; Chen et Berry, 2003; Chen *et al.*, 2006). D'après Chen *et al.* (2006), les sélénoprotéines auraient deux rôles protecteurs soit de lier énormément de Hg via leur groupe sélénol très réactif et d'aider, par leurs propriétés antioxydantes, à éliminer les composés réactifs d'oxygène. Pour le MeHg, il forme avec le Se un complexe (bis-méthylmercurique) peu stable dans le sang et les tissus dont ses effets sur la toxicité du Hg sont encore inconnus (Imura et Naganuma, 1991).

### **Le Se : toxicité**

Malgré ses rôles protecteurs, le Se peut être toxique en excès. Un apport de 0,5 à 0,7 mg/jour peut avoir des effets toxiques. Par exemple, 0,1-0,2 mg/kg/poids corporel de Se alimentaire cause la jaunisse, le vertige, de la dermatite, des troubles gastro-intestinaux chroniques, de l'onychose (affection due au trouble du développement de l'ongle), de la lassitude et de la fatigue (Santé Canada, 2006). Par contre, le seuil de toxicité du Se est difficile à établir car divers facteurs affectent sa toxicité : l'âge et l'état de santé de l'individu, les protéines alimentaires, la vitamine E et ses actions métaboliques avec l'arsenic, le Cd, le Hg, le Pb, l'argent et le thallium (Santé Canada, 2006). Mais en général, le Cd et le Hg se complexent avec le sélénide insoluble dans les reins, s'accumulant toute la vie, tandis que la vitamine E baisse la toxicité du Se (Köhrle, 1998). *In vitro*, le Se est mutagène pour les cellules et les molécules et est tératogène pour certains oiseaux et mammifères (Santé Canada, 2006).

### **4. Polluants environnementaux : polluants organiques persistants (POPs)**

Les POPs incluent, entre autres, les composés organochlorés soit les BPCs, leurs mélanges, les POCs et leurs métabolites (Jones et Voogt, 1999). Transportés sur de longues distances, ils ont été mesurés sur tous les continents, même dans les régions éloignées, et sont retrouvés mondialement dans la nourriture, le lait maternel, les tissus animal et humain (Fisher, 1999; Zoeller *et al.*, 2002). Ubiquistes, persistants et toxiques, un protocole international du Programme environnemental des Nations-Unis a été adopté (1998) pour contrôler, réduire et éliminer 16 POPs très nocifs pour le milieu et la santé [chlordanes, DDT, heptachlor, hexachlorocyclohexane (HCH), HCB, mirex et deux BCPs industriels] (Vallack *et al.*, 1998; Fisher, 1999).

Les POPs résistent à la dégradation photolytique, biologique et chimique. Ils traversent la BHE et le placenta et sont excrétés dans le lait maternel (Brucker-Davis,

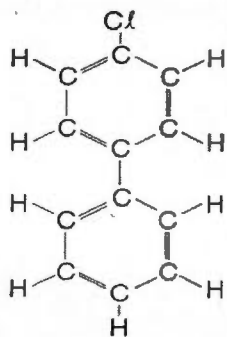
1998; Vallack *et al.*, 1998; WHO, 2003). Leurs propriétés chimiques (semi-volatilité, stabilité chimique, liposolubilité, lent taux de biotransformation et de dégradation) font qu'ils sont bioaccumulés dans les tissus adipeux et bioamplifiés dans la chaîne alimentaire (WHO, 2003). La nourriture est la source majeure d'exposition : surtout les poissons et les animaux marins, mais aussi les viandes, les volailles, les œufs et les produits laitiers (Santé Canada, 2005; Gagnon *et al.*, 2003 ; Panisset *et al.*, 2003; WHO, 2003). Les régions froides sont des zones de dépôt où les Nations autochtones sont plus à risque d'être exposées (Fisher, 1999; Ecobichon, 2001). En effet, les études menées auprès de populations du Groenland et du Nord du Québec ont montré des niveaux de BPCs, de mirex, de HCB, de dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) et de chlordanes trois à dix fois plus élevés dans leur lait maternel contrairement à celui de femmes vivant au sud du Québec (Dewailly *et al.*, 1993).

Les effets d'une intoxication chronique aux POPs sont de plus en plus documentés. Les études sur les animaux sauvages et de laboratoire ont montré des effets cutanés, cancérogènes, une baisse de la DA au cerveau (Kodavanti *et al.*, 1993; Wong et Pessah, 1996), ainsi que des effets sur les systèmes immunitaire (immunosuppression et immunotoxicité), reproducteur (échecs reproductifs et troubles du développement), nerveux et endocrinien (effets sur les THs et la TSH) (Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005). Les évidences d'effets chez l'humain, plus limitées, suivent néanmoins les résultats des études animales c.-à-d. qu'une exposition chronique à faible dose touche les systèmes immunitaire, neurologique (développement et comportement) et endocrinien (Vallack *et al.*, 1998; Fisher, 1999; Jones et de Voogt, 1999; Abelsohn *et al.*, 2002).

#### 4.1 Les biphényles polychlorés (BPCs)

##### Les BPCs : origines et aspect moléculaire

Les BPCs sont des substances chimiques synthétiques qui ont été vendues sous divers mélanges portant différents noms commerciaux dont l'Aroclor (Santé Canada, 2005; WHO, 2003). Ils ont été utilisés (1930-70) dans les produits de calfeutrage et d'étanchéité, l'huile de coupe, l'encre, les adhésifs, les retardateurs de flamme, les diluants pour les pesticides, la peinture, les agents réfrigérants et les fluides diélectriques dans les capaciteurs et les transformateurs (WHO, 2003). Certains endroits énormément contaminés sont appelés réservoirs de BPCs (Mer Baltique, Baie d'Hudson et Grands Lacs) (revue, Langer, 1998). Des inquiétudes sur leurs effets ont mené en 1977 à l'interdiction de leur fabrication, importation et utilisation en Amérique du Nord. Par contre, certaines applications électriques n'y sont pas assujetties et divers sites d'entreposage existent au pays (Santé Canada, 2005). Il est estimé que les deux tiers de leur production totale n'a pas encore été relarguée dans l'environnement (Vallack *et al.*, 1998; ARHP et PSR, 2004).



**Figure 1.4 :** Structure moléculaire caractéristique d'un BPC (Tirée du Gouvernement du Canada, 2006)

Les BPCs sont des hydrocarbures chlorés de synthèse formés de deux cycles benzéniques reliés par une liaison simple carbone-carbone dont les atomes d'hydrogène peuvent être remplacés par du chlore (WHO, 2003). (Figure 1.4) Les BPCs forment, selon la nomenclature établie par Ballschmitter et Zell (1980), un groupe de 209 conformations étroitement apparentées, appelées congénères,

dont le nombre et la position du chlore sur les anneaux de benzène, ainsi que les propriétés physiques, chimiques et le taux de formation de leurs métabolites diffèrent

(Vallack *et al.*, 1998; Jones et Voogt, 1999; U.S. EPA, 2006). Les anneaux de benzène peuvent tourner autour de la liaison qui les unit. Par contre, la répulsion électrostatique des atomes de chlore très électronégatifs force les anneaux à former une configuration plane (coplaire) ou perpendiculaire (non plane). La configuration que prennent les deux anneaux dépend des positions qu'occupent les atomes de chlore sur ceux-ci (WHO, 2003).

La capacité de transformer et dégrader les BPCs dans l'environnement dépend du portrait de la molécule biphenyle faisant en sorte que la persistance des congénères augmente avec le degré de chlorination et l'uniformité structurale. Ainsi, leur mode d'action et leur toxicité varient selon une des deux classes structurales. 1. Les BPCs d'orientation plane sont appelés coplaires ou mono-*ortho* coplaires. Ces derniers n'ont aucune, sinon une, molécule de chlore en position *ortho*, mais plusieurs en position *méta* et *para*. Agonistes du récepteur d'hydrocarbure aromatique (AhR) (voir explications plus loin), ils sont les plus toxiques et ressemblent ainsi à la dioxine (WHO, 2003). 2. Les BPCs d'orientation non plane possèdent deux chlores et plus en position *ortho*. Non agonistes à l'AhR, ils possèdent d'autres mécanismes de toxicité (WHO, 2003).

Tel que cité par Langer (1998 et 2005), Vallack *et al.* (1998) et WHO (2003), les résidus de BPCs présents dans l'environnement constituent un mélange complexe de congénères, produisant un large spectre de réponses biologiques. Les auteurs stipulent que, sans exclure complètement les récepteurs nucléaires thyroïdiens (TR) et stéroïdien, la majorité des BPCs agissent par l'entremise de l'AhR. Activé par la liaison d'un ligand, l'AhR forme un hétérodimère qui modifie l'expression des gènes en se liant à des séquences spécifiques d'ADN induisant des changements dans le signal de la transcription, prolifération et différenciation cellulaire. Pour l'instant aucun ligand endogène n'a été identifié, mais la plupart des tissus ont des AhR et 26



gènes ont montré une réponse agoniste à l'AhR. L'inhibition de la communication intercellulaire, ainsi que le stress oxydatif causés par les BPCs ont aussi été proposés comme mécanismes d'action pour la promotion de tumeur (WHO, 2003).

### **Les BPCs : absorption, distribution et excrétion**

Les BPCs sont rapidement absorbés au niveau des voies digestives et retrouvés dans le sang où les principaux transporteurs sont les lipoprotéines. Solubles dans les lipides biologiques, ils sont répartis et bioaccumulés surtout dans le foie et les tissus adipeux, mais également dans le cerveau et la peau et ce, selon le taux de lipides. Les BPCs sont, selon le type de congénères, biotransformés par diverses enzymes du cytochrome P450. En effet, les BPCs coplanaires induisent les enzymes de la famille CYP1; les BPCs non planaires, les familles CYP2 et CYP3; tandis que les BPCs mono-*ortho* coplanaires induisent les trois types de familles (Ayotte *et al.*, 2005; WHO, 2003). La demi-vie des BPCs peut être très élevée, allant de quelques mois à plusieurs années. Les principales voies d'excrétion sont les fèces, l'urine et le lait maternel (WHO, 2003).

### **Les BPCs : exposition chronique et effets sur la santé dont sur les THs**

Les BPCs produisent des effets allant de changements biochimiques subtils à des effets sévères (Zoeller *et al.*, 2002). Chez les humains, les informations sur leur toxicocinétique sont limitées et viennent d'ingestion accidentelle d'aliments contaminés ou d'exposition professionnelle (WHO, 2003). Tel que cité et revu par Langer (1998, 2005) et WHO (2003), plusieurs études occupationnelles, animales et épidémiologiques ont montré que les BPCs causent une perte de poids sévère et des changements épidermiques, qu'ils augmentent l'incidence de cancer, qu'ils sont embryotoxiques, mutagéniques et qu'ils ont des effets sur le développement, les systèmes reproducteur, hépatique, immunitaire, digestif, cardiovasculaire,



squelettique, neurologique et endocrinien (miment l'activité oestrogénique, antiestrogénique et affectent les THs) (Jones et Voogt, 1999; Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005; Environnement Canada, 2004; U.S. EPA, 2006). De plus, des études animales ont démontré que des expositions aux BPCs diminuaient les niveaux de DA au niveau du cerveau, affectant les niveaux de PRL sanguine (Brucker-Davis, 1998; WHO, 2003; Seegal, 2004). En fait, la gravité des effets dépend, entre autres, de la dose, de l'espèce exposée, du mélange de BPCs, de la durée et du moment de l'exposition (WHO, 2003).

Plusieurs études ont démontré que les BPCs pouvaient affecter le SN du fœtus et du nouveau-né. Au Japon (1968) et à Tawaïn (1979) des expositions prénatales par la consommation maternelle d'huile de riz contaminée aux BPCs ont démontré des déficits neurocomportementaux chez les enfants qui ont persisté plusieurs années après l'exposition (Johnson *et al.*, 1998; U.S. EPA, 2006). En Caroline du Nord, la cohorte d'enfants exposées in utero aux BPCs par le lait maternel ont montré des troubles psychomoteurs (Rogan *et al.*, 1986; Gladen *et al.*, 1988). Les études prospectives sur l'exposition pré et postnatale aux BPCs par la consommation maternelle de poissons du lac Michigan ont montré des problèmes comportementaux et développementaux à la naissance et à l'enfance (Jacobson *et al.*, 1985, 1990a, 1990b), ainsi que des troubles neurologiques encore persistants à 11 ans (Jacobson *et al.*, 1996). Une étude semblable sur la consommation maternelle de poissons du lac Ontario a montré un haut taux de réflexes anormaux, une moins grande autonomie, une baisse d'attention aux stimuli visuels et auditifs et une hypersensibilité des nouveau-nés (Lonkey *et al.*, 1996). Il a été proposé que les effets neurotoxiques des BPCs sur le développement du cerveau pourraient, en partie, être attribués à leur habilité à affecter la fonction thyroïdienne (voir explications plus loin) (revue, Vallack *et al.*, 1998; revue, Brucker-Davis, 1998; revues, Langer, 1998, 2005; Zoeller

*et al.*, 2002; revue, Hagmar, 2003). Quoi qu'il en soit ce mécanisme d'action est loin de faire l'unanimité et d'être prouvé.

Diverses études animales et humaines ont confirmé la capacité de certains BPCs à perturber le système thyroïdien. Tel que revu par WHO (2003), des rats exposés à court terme à l'Aroclor 1254 ont montré des baisses de la  $T_4$  sérique et ceux exposés à long terme aux Aroclor 1242 et 1254 montraient un total de tumeurs thyroïdiens significativement plus élevé. De plus, les auteurs citent que certaines études ont souligné que des expositions *in utero* ont mené à des altérations cellulaires de la thyroïde chez des rats. Tel que revu par Vallack *et al.* (1998) et WHO (2003), une étude Hollandaise a montré une association inverse et positive respectivement entre des niveaux élevés de BPCs (lait maternel), de  $T_3$  et  $T_4T$  (sang maternel) et de TSH (nouveau-né). Zoeller *et al.* (2002) a aussi noté dans la littérature des associations inverses entre les niveaux de BPC 153 sanguin et la  $T_3T$  de femmes de pêcheurs scandinaves; entre le HCB, des BPCs et la  $T_4T$  sanguins; entre les BPCs et la  $T_4T$  (femmes et hommes) et la  $T_3L$  sanguins (femmes), ainsi qu'avec plusieurs congénères de BPCs et la  $T_3L$  d'enfants allemands où une corrélation positive a aussi été obtenue entre le BPC 118 et la TSH sanguins. De plus, WHO (2003) cite que lors de l'analyse des effets du MeHg sur le développement d'enfants aux Iles Féroé, une faible corrélation a été notée entre les concentrations de TSH et les niveaux de BPCs du cordon ombilical et du sang maternel. Zoeller *et al.* (2002) ont remarqué que des associations sont parfois obtenues avec des niveaux de THs situés dans les valeurs biologiques attendues. Selon eux, il est possible que ces relations soient fausses ou que le mélange de polluants environnementaux auquel les populations sont exposées produise des effets légèrement différents. En effet, certaines évidences ont montré que des mélanges commerciaux d'Aroclor, formés de divers congénères, causent des effets hétérogènes sur le système thyroïdien (Zoeller *et al.*, 2002).

## 4.2 Les pesticides organochlorés (POCs)

### Les POCs : origines et sources

L'usage de pesticides a permis d'éliminer ou de contrôler divers troubles de santé transmis par les insectes et autres arthropodes dont l'épidémie de typhus (1943-44) en Italie et la malaria en Afrique et en Asie. Peu utilisés en Amérique du Nord et en Europe, certains pesticides sont toujours employés dans plusieurs pays en voie de transition (Ecobichon, 2001) faisant en sorte que des résidus de pesticides sont toujours détectés dans l'environnement, la nourriture (voie importante d'exposition), le lait maternel, l'eau souterraine et l'air à travers le monde (Vallack *et al.*, 1998; Fisher, 1999). Malgré leur sélectivité et leur spécificité, leurs effets toxiques ne sont pas réservés qu'aux organismes nuisibles.

### Les POCs : exposition chronique et effets sur la santé dont sur les THs

En agriculture les pesticides sont classés comme insecticides : insecticide organochloré (IOC), herbicide et fongicide. Les insecticides sont tous neurotoxiques. Les IOC sont divisés en quatre classes soit les dichlorodiphénylthanes (DDT et DDD), les hexachlorocyclohexanes (lindane), les chlordécones (mirex) et les cyclodiènes (chlordanes et heptachlor), les plus toxiques et persistents. Une exposition chronique aux IOC à des niveaux élevés cause, entre autres, les symptômes suivants : perte de poids, anorexie, tremblement et faiblesse musculaire, trouble cardiaque, anxiété, maux de tête, désordres psychologiques, perte de conscience et de mémoire, convulsion épileptique, ataxie, difficultés visuelles, nervosité, irritabilité et dépression (Ecobichon, 2001).

La grande diversité chimique des IOC implique plusieurs mécanismes d'action et effets sur la santé (Ecobichon, 2001). Des études sur les animaux sauvages et de

laboratoire ont démontré leur capacité à induire des enzymes et à avoir une activité oestrogénique interférant dans la reproduction et la fertilité (Vallack *et al.*, 1998; Ecobichon, 2001). De plus, les études animales (oiseaux, poissons et rats) et ce, contrairement aux études humaines, ont bien documenté les effets des POCs sur les THs (Brucker-Davis, 1998). Ces derniers impliqueraient des mécanismes d'action similaires à ceux des BPCs (voir la section suivante).

#### **4.3 Les mécanismes d'action des BPCs et des POCs sur les THs**

Plusieurs études et revues ont démontré que les POPs présentaient des propriétés pouvant perturber et moduler la fonction thyroïdienne (Brucker-Davis, 1998; Langer, 1998, 2005; Zoeller *et al.*, 2002). Chez l'humain, une augmentation de la prévalence de désordres thyroïdiens et de cancers a été observée chez les travailleurs exposés aux POPs et lors d'exposition accidentielle. Cependant, peu de choses sont connues sur leurs effets à long terme. Seules les études animales ont démontré clairement qu'ils pouvaient altérer l'équilibre thyroïdien et ont permis d'identifier les mécanismes d'action (Brucker-Davis, 1998). Brucker-Davis (1998), Langer *et al.* (1998, 2005), Vallack *et al.* (1998), Zoeller *et al.* (2002), Hagmer (2003) et Boas *et al.* (2006) ont revu les divers mécanismes indépendants, mais pouvant interagir, qui expliqueraient la capacité des POPs à affecter le système thyroïdien (Figure 1.5.).

##### **1. Effets sur la glande thyroïde et sur la synthèse des THs**

Tel que revu par Langer (1998), l'exposition aux BPCs peut affecter directement l'histologie et la structure de la thyroïde, l'empêchant de relâcher les THs et augmentant son volume. Ainsi, les BPCs *in vivo* réduisent l'habilité de la TSH à augmenter la T<sub>4</sub> plasmatique (Zoeller *et al.*, 2002). Les animaux sauvages (poissons, oiseaux, panthères et mammifères marins) retrouvés dans des milieux pollués ont démontré une forte incidence de goitre et des dysfonctionnements thyroïdiens



(Brucker-Davis, 1998 ; U.S. EPA, 2006). Des rates exposées à des métabolites de chlordane ont montré des indications histopathologiques d'effets sur la thyroïde (Bondy *et al.*, 2003), tandis que d'autres rats exposés aux BPCs ont montré des changements histologiques de la thyroïde, une baisse des T<sub>4</sub>L, T<sub>4</sub>T et T<sub>3</sub>T et une hausse de T<sub>3</sub>L, causant une élévation de la TSH et du poids de la thyroïde (Langer *et al.*, 1998). De tels changements de la thyroïde perturbent, par conséquent, la rétro-inhibition hypophyse-thyroïde (Langer *et al.*, 1998; Vallack *et al.*, 1998), un mécanisme lié à la promotion de tumeur thyroïdienne (Langer *et al.*, 1998). De plus, la capture d'iode par la thyroïde pourrait être compromise par le perchlorate qui inhiberait le symporteur sodium-iode (Boas *et al.*, 2006). L'inhibition de l'activité de la thyroperoxidase, ainsi que l'altération de la fonction du récepteur de la TSH ont aussi été observées (Boas *et al.*, 2006).

## 2. Effets sur le transport

La similarité structurale de certains BPCs avec les THs, surtout la T<sub>4</sub>, leur permettent de se lier à diverses protéines (transthyrétine, globuline et albumine) transportant les THs, diminuant ainsi leurs niveaux sanguins (Langer *et al.*, 1998; Vallack *et al.*, 1998; Zoeller *et al.*, 2002; WHO, 2003; Boas *et al.*, 2006). D'ailleurs, le DDD peut se lier à la globuline (Brucker-Davis, 1998). Tel que cité par Van Oostdam *et al.* (2005), une étude a montré une association inverse entre la T<sub>3</sub>, la T<sub>4</sub>L et divers composés de BPCs dont des métabolites hydroxylés.

## 3. Effets sur le métabolisme

La similitude structurale entre divers BPCs et la T<sub>4</sub> leur permet d'interférer avec des enzymes (IDI, T<sub>4</sub>-sulfotransférase et UDP-glucuronosyltransférase hépatique) convertissant les THs et de perturber les niveaux sanguins de THs (Langer *et al.*, 1998; Vallack *et al.*, 1998). Plusieurs études *in vitro* ont montré que de nombreux polluants environnementaux incluant un mélange d'organochlorés, le Cd et le Pb



pouvaient réduire l'activité d'IDI, responsable de la conversion périphériques des THs (Boas *et al.*, 2006). De plus, des études ont montré que les BPCs augmentent l'activité de la UDP-glucuronosyltransférase hépatique (inactivant la  $T_4$ ), le taux d'écoulement de la bile et l'excrétion de la  $T_4$  plasmatique hépatique, réduisant ainsi la demi-vie et les niveaux sanguins de la  $T_4$  (Langer *et al.*, 1998; Zoeller *et al.*, 2002; Boas *et al.*, 2006). En effet, il a été noté que le DDD cause une augmentation du métabolisme périphérique des THs (Brucker-Davis, 1998).

#### **4. Effet sur l'entrée cellulaire des THs**

Il a été suggéré que l'entrée de THs dans la cellule pourrait être perturbée, réduisant la biodisponibilité des THs pour leurs récepteurs nucléaires. En effet, il a été démontré que certaines substances environnementales pouvaient chez les animaux inhiber la capture de la  $T_3$  par les globules rouges (Boas *et al.*, 2006).

#### **5. Effets sur le récepteur TR et sur l'expression de gènes**

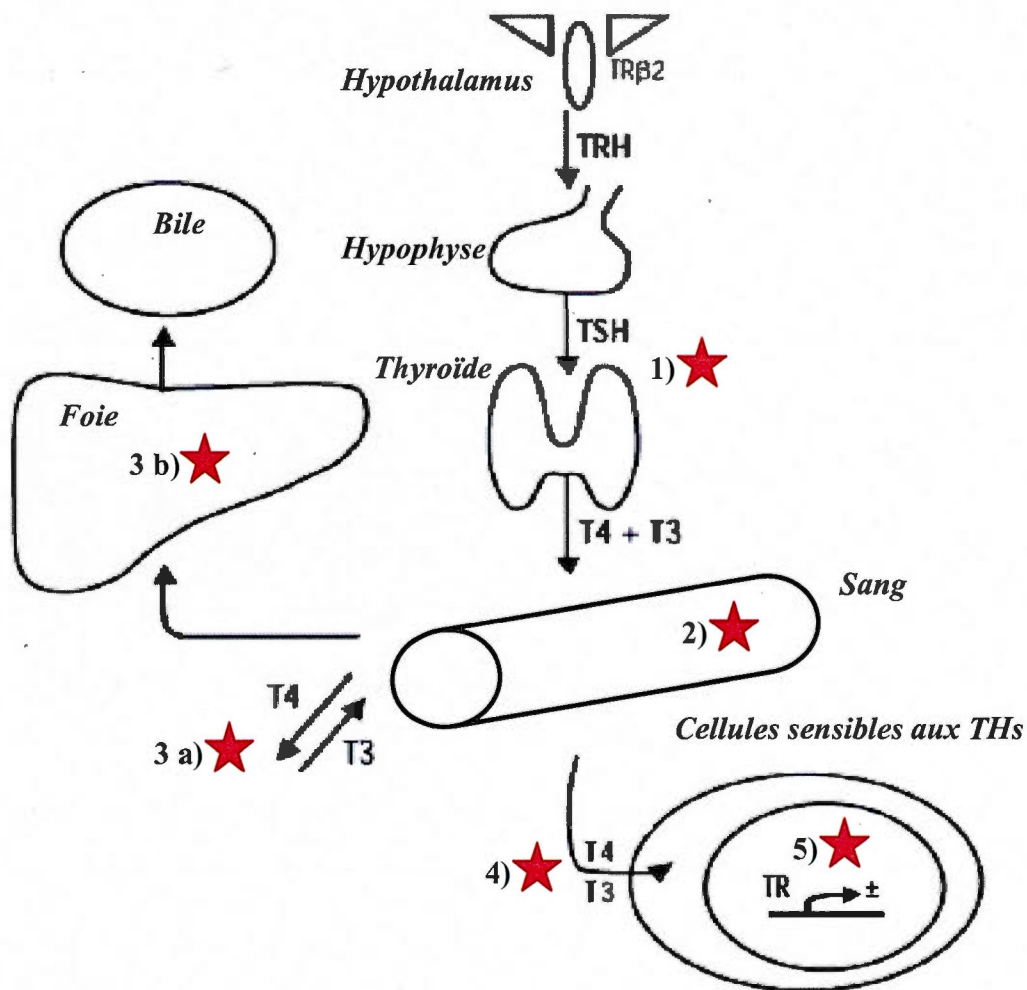
Les BPCs peuvent mimer l'action des THs et moduler l'effet de la  $T_3$  en se liant à son récepteur nucléaire lié à l'expression de gène, phénomène observé chez les souris traitées aux BPCs (Langer *et al.*, 1998). Chez les rats, certains congénères de BPCs induisent un mécanisme transcriptionnel dans le cerveau des petits, similaire à celui produit par les THs et ce, sans affecter les niveaux sanguins des THs de la mère. Il a donc été proposé que certains congénères puissent directement se lier aux TR et les activer (Zoeller *et al.*, 2002). Malgré qu'il semble que certains polluants environnementaux puissent changer la transcription de gènes stimulée par les THs, les mécanismes précis par lesquels ces changements sont induits ne sont pas encore clairement élucidés (Boas *et al.*, 2006).

## **6. Effets sur le développement du cerveau**

Tel que cité par U.S. EPA (2006), plusieurs études menées au Japon, à Tawaïn, en Caroline du Nord, au lac Michigan et au lac Ontario ont montré des effets neurologiques d'exposition pré et postnatale aux BPCs. Il a été proposé que ces effets sur le développement du cerveau pourraient être attribués à l'habilité des BPCs à affecter les THs (Vallack *et al.*, 1998; Zoeller *et al.*, 2002, Boas *et al.*, 2006). En effet, les BPCs peuvent lier la transthyrétine, responsable du transport des THs au cerveau fœtal (Zheng *et al.*, 1996), et contribuer aux effets neurotoxiques observés chez les enfants exposés aux BPCs. Cependant, il n'est pas clairement défini si les dommages neurotoxiques découlent d'un effet direct des BPCs sur le SN ou d'une perturbation de la fonction thyroïdienne (Brucker-Davis, 1998; Langer *et al.*, 1998, 2005; Boas *et al.*, 2006).

## **7. Effets interactifs possibles entre les BPCs et la thyroïdite autoimmune**

Il serait possible que des toxines environnementales accélèrent l'incidence de la thyroïdite, surtout chez les personnes génétiquement prédisposées et susceptibles à la formation de radicaux d'oxygène et à la destruction de la membrane cellulaire de la thyroïde. D'ailleurs, différentes fréquences d'allèles majeures du gène AhR résistant ou sensible à la dioxine ont été rapportées entre des populations du Massachusett (Langer *et al.*, 1998). Ainsi, certains individus, selon leurs caractéristiques génétiques, pourraient être résistants ou très sensibles à différents agents chimiques (Langer, 2005).



**Figure 1.5 :** Mécanismes d'action potentiels des polluants environnementaux agissant sur l'axe hypothalamique-hypophyse-thyroïde (Tirée et modifiée de Boas *et al.*, 2006).

Les mécanismes d'action proposés impliquent des effets à de multiples niveaux de la fonction thyroïdienne soit une perturbation 1) de la synthèse des THs due à des lésions de la thyroïde, à une interférence avec le récepteur de la TSH et à l'inhibition de l'activité du symporteur sodium-iodure ou de la thyroperoxydase; 2) du transport des THs impliquant la TBG (globuline liant la T<sub>4</sub>), la transthyrétine ou l'albumine; 3) métabolisme des THs soit a) la conversion périphérique et b) l'excrétion hépatique; 4) du mécanisme d'entrée des THs dans les cellules et; 5) de l'action des THs via leur récepteur nucléaire (TR) et l'expression de gènes.

#### 4.4 Diverses substances chimiques : effets et mécanismes d'action sur les THs

Les différents mécanismes d'action par lesquels diverses substances chimiques pourraient affecter les THs sont énumérés dans le Tableau 1.2 (revue, Brucker-Davis, 1998). Tel que revu par Brucker-Davis (1998), il a été démontré *in vivo et/ou in vitro* que diverses substances chimiques, incluant les métaux, les BPCs et les POCs, possédaient des propriétés leur permettant de perturber et de moduler la fonction thyroïdienne. Ces dernières sont présentées dans le Tableau 1.3.

**Tableau 1.2 :** Mécanismes d'action des substances chimiques pouvant affecter le système thyroïdien (Tirés de Brucker-Davis<sup>a</sup>, 1998 et Boas *et al.*, 2006<sup>b</sup>)

Substances chimiques	Mécanismes d'action				
	Synthèse	Transport	Métabolisme	Tumeur	Autre
Cd	x <sup>a</sup>		x <sup>3a</sup>		
Pb			x <sup>3a</sup>		x <sup>6a</sup>
Hg	x <sup>a</sup>		x <sup>1,3a</sup>		
DDT, DDD, DDE	x <sup>5b</sup>	x <sup>a</sup>	x <sup>a</sup>		
Chlordanes			x <sup>a</sup>		
Heptachlor				x <sup>a</sup>	
Lindane		x <sup>a</sup>	x <sup>3a</sup>	x <sup>a</sup>	
HCB		x <sup>ab</sup>	x <sup>1,3ab</sup>	x <sup>a</sup>	x <sup>7b</sup>
BPCs	x <sup>4,5ab</sup>	x <sup>ab</sup>	x <sup>1,2,3ab</sup>		x <sup>7b</sup>

**Notes :** x : mécanisme d'action; <sup>1</sup>effet sur la glucuronyltransférase; <sup>2</sup>effet sur la sulfatase; <sup>3</sup>effet sur la déiodinase; <sup>4</sup>inhibition de la sécrétion; <sup>5</sup>inhibition de la fonction du récepteur de la TSH; <sup>6</sup>baisse de la transthyrétine dans le liquide céphalorachidien; <sup>7</sup>liaison au récepteur TR et effet sur l'expression du gène.

**Tableau 1.3 :** Substances chimiques présentant des propriétés pouvant perturber *in vivo et/ou in vitro* le système thyroïdien (Tirées de Brucker-Davis, 1998)

Substances	Espèces testées	Effets sur le système thyroïdien
Hg	Poisson, rat, porc, lapin, souris	Varie selon la dose et l'espèce
Cd	Lapin, singe, rat, poisson, écureuil	↓THs et goitre
Pb	Humain, écureuil, rat, poisson et canard	Humain : ↓T <sub>4</sub> et émousse test TRH Autres espèces : effets variables
BPCs	Humain, rat, souris, singe, oiseau, poisson, phoque et vison	↓T <sub>4</sub> , ↓T <sub>3</sub> ou THs normales, ↑TSH et goitre
Chlordanes et Oxychlordane	Rat	Goitre
DDT	Rat, oiseau et poisson	Goitre, ↓PBI et ↑T <sub>3</sub>
DDD	Humain et rat	↓PBI et goitre hyperactif
DDE	Oiseau	Goitre hyperactif et ↓prise d'iode
Heptachlor et heptachlor époxide	Rat	Tumeurs (mâle)
Lindane (γBHC, γHCH)	Poisson, grenouille, rat, lapin et Humain?	↓PBI, ↓T <sub>4</sub> , ↓T <sub>3</sub> , ↑TSH, goitre, tumeur (délai métamorphisme)
Mirex	Rat	Changements histologiques
Pentachlorobenzène	Rat	↓T <sub>4</sub> , ↓T <sub>4</sub> libre et ↓T <sub>3</sub>
Photomirex	Rat	Changements histologiques plus sévères que ceux du mirex

Notes : PBI : protéines liant l'iode; ↓ : Baisse; ↑ : Hausse.



## 5. Multicontamination et interactions

Dans l'environnement les individus ne sont pas exposés à un seul composé, mais à un ensemble de polluants faisant en sorte qu'il n'est pas toujours facile d'identifier la substance responsable de l'effet(s) observé(s) (Vallack *et al.*, 1998). Selon Abelsohn *et al.* (2002), il y a trois autres causes qui expliquent cette difficulté. Tout d'abord, les effets d'un seul contaminant diffèrent selon l'âge de l'individu (Carpenter *et al.*, 1998). En plus, la variabilité génétique peut affecter la susceptibilité de l'individu ou d'une population aux effets de polluants. Les interactions entre les gènes et l'environnement pourraient expliquer pourquoi certains individus ou communautés sont plus sensibles que d'autres (Van Oostdam *et al.*, 1999, 2005). Ensuite, un composé peut avoir plusieurs sites d'action qui peuvent être régulés par des mécanismes totalement différents. Finalement, diverses substances sont transformées en métabolites ou sont conjuguées à d'autres composés dans le corps, et ces derniers peuvent avoir une activité biologique similaire ou opposé au composé parent. En effet, les polluants peuvent interagir entre eux de manière antagoniste, additive et/ou synergique. Par d'exemple, Bemis et Seegal (1999) ont montré *in vitro* que l'exposition à l'Aroclor 1254/1260 diminuait les niveaux de DA dans les cerveaux de rats, tandis que le MeHg ne causait aucun effet et que l'exposition au mélange (Aroclor et MeHg) produisait des effets synergiques en abaissant davantage les niveaux de DA. Pour les BPCs, ils sont souvent retrouvés associés au MeHg, camouflant ainsi leur action individuelle et/ou leurs interactions (Jacobson et Jacobson, 1997). Quant aux métaux, les propriétés de chacun vont déterminer leur capacité à interagir avec d'autres métaux, en influençant la biodisponibilité et le potentiel à interagir directement ou indirectement avec eux (Miller et Groziak, 1997).

Puis finalement, ces contaminants sont véhiculés dans la nourriture dont les composés peuvent eux aussi interagir avec les polluants. En effet, un rapport du Conseil National de la Recherche des Etats-Unis a publié que certains éléments et

suppléments de la diète pourraient atténuer ou aggraver les effets toxiques du Hg (MeHg) chez l'hôte et expliquer, en partie, les différences intra-individuelles observées (NRC, 2000). Ainsi, tel que revu et cité par Van Oostdam *et al.* (2005), certaines études montrent que divers nutriments de la diète traditionnelle (vitamines, minéraux et acides gras) pourraient réduire, voire possiblement prévenir, des effets néfastes causés par les contaminants. Par contre, peu d'études ont regardé ces aspects.

## 6. Hypothèses de travail

- 1) Chez les Innus, la consommation de la nourriture traditionnelle varie selon l'âge et le genre. Les plus grands consommateurs de NT sont les personnes les plus âgées et les hommes de la communauté;
- 2) Les niveaux de contaminants sanguins sont liés à la situation géographique. Les Innus du Labrador présentent des niveaux de métaux, de BPCs et de POCs sanguins similaires à ceux mesurés chez d'autres Nations autochtones du Nord du Canada;
- 3) Les contaminants sanguins sont liés au type d'aliments consommés. Les POPs sont retrouvés davantage dans la diète innue incluant des animaux tels que le gibier et la sauvagine, tandis que les métaux sont retrouvés davantage dans l'alimentation innue à base de poissons.
- 4) Les métaux, les BPCs et les POCs affectent les concentrations sanguines d'hormones. Les Innus ont des niveaux de TSH, de PRL et de THs qui ne suivent pas les valeurs biologiques attendues;
- 5) Les effets des contaminants sur les hormones varient selon le type de contaminants. Les Innus exposés aux POPs ont un niveau sanguin faible de THs et élevé de TSH, tandis que ceux exposés aux métaux ont une concentration sanguine élevée de PRL.

## CHAPITRE II

### MÉTHODE GÉNÉRALE

#### *Population à l'étude : la communauté innue du Labrador*



**Figure 1 :** Sheshashiu, village de 1200 Innus, est situé à l'est de leur territoire de chasse (Nitassinan)

Les Innus, autrefois désignés Naskapi-Montagnais, sont un peuple de langue algonquine. Leur mode de vie a été marqué par d'importants événements qui ont eu un impact sur leur diète. Pendant près de 8000 ans, les Innus et leurs « ancêtres » ont été des nomades permanents qui chassaient sur le territoire (Nitassinan) couvrant l'est de la péninsule du Québec-Labrador. (Figure 1.3) Ils consommaient principalement du poisson et des animaux terrestres (caribou, ours, martre, lynx, renard, castor, loutre, rat musqué, perdrix, lagopède alpin, canard et oie), occasionnellement du phoque (Samson et Pretty, 2006). Autour de 1600, l'expansion des ancêtres des Inuits les a mené à se retirer davantage dans les terres où ils sont surtout devenus des chasseurs et des consommateurs de caribou (Mailhot, 1993). À partir de 1900, leur territoire a été exploité par les industries minières et forestières, ainsi que par la construction d'un barrage hydroélectrique (Gouvernement du Québec, 2006). Les pressions exercées par le gouvernement du Québec, de Terre-



Neuve et du Canada, la religion catholique et anglicane ont mené à la sédentarisation des Familles innues et à la création de villages. Malgré tout, les Innus d'aujourd'hui sont encore de grands consommateurs de la NT (Mailhot, 1993; Samson et Pretty, 2006).

Sheshatshiu, village innu localisé au 53°19'N et 60°25'O, est situé au point de rencontre du lac Grand (Kakatshu-utshishtun) et du lac Melville (Atatshuinipeku) (Figure 1.3). Il a été marqué à la fin des années 1950 par la sédentarisation des derniers Innus nomades (Mailhot, 1993; Armitage, 1997; Samson et Pretty, 2006). La communauté actuelle est composée d'environ 1200 personnes dont la moitié est âgée de moins de 18 ans.

### *Design de l'étude*

En 2002, un accord a été signé entre la Nation Innue et l'Université du Québec à Montréal (UQÀM) suivant les principes de recherche définis par l'Assemblée des Premières Nations du Québec et du Labrador (APNQL, 2005), ainsi que les règles déontologiques et éthiques établies par l'UQÀM. Dans le cadre du projet du COMERN et en collaboration avec des co-chercheurs innus, la Nation Innue et les services de santé, une étude épidémiologique de type transversal utilisant l'approche écosystémique à la santé a été réalisée (2002 et 2003).

L'approche écosystémique est basée sur la prémisse que la santé humaine est étroitement liée à celle de l'écosystème. Inscrite dans une démarche de développement durable, elle place les humains au centre des préoccupations et reconnaît les diverses influences qu'ils exercent sur l'environnement. Ainsi, l'approche écosystémique promouvoit la santé humaine par une gestion éclairée des différentes parties d'un écosystème incluant les humains et les environnements



biophysique, social et économique. Cette approche s'appuie sur la participation de chercheurs, de membres et de décideurs de la communauté en utilisant la transdisciplinarité, la participation et l'équité. La transdisciplinarité est une vision inclusive d'une altération à la santé liée aux écosystèmes où des scientifiques de différentes disciplines intègrent à leur démarche des membres et des décideurs de la communauté. Cette transdisciplinarité s'accomplit par la participation des chercheurs, des gens et des décideurs de la société qui instaurent une concertation au sein de ces groupes et également entre eux. Quant à l'équité, elle est atteinte en étudiant les différents rôles tenus par les hommes, les femmes et les nombreux groupes sociaux. (Forget et Lebel, 2003; Lebel, 2003)

#### *Périodes d'échantillonnage et les objectifs de l'étude*

L'étude s'est effectuée en deux périodes d'échantillonnage. La phase I (24 juin au 12 juillet 2002) visait à caractériser les profils alimentaire et socio-démographique, ainsi qu'à évaluer les niveaux d'exposition au Hg des Innus. La phase II (27 juin au 7 août 2003), à laquelle j'ai participé, voulait quantifier les niveaux d'exposition à divers contaminants (métaux, BPCs et POCs) et évaluer leurs effets sur la santé. Finalement, une partie des résultats a été remis aux participants lors d'un retour dans la communauté au printemps 2005 (Annexe B).

#### *Échantillons de la communauté innue*

Des échantillons participatifs, non probabilistes, ont été constitués. Le cadre d'échantillonnage utilisé provenait du recensement réalisé par la Compagnie minière de Voisey's Bay. Les échantillons sont représentatifs de la structure d'âge selon le genre de la communauté innue, minimisant ainsi les biais de sélection. Tous les individus de la communauté ont été invités à participer. Le recrutement des participants s'est accompli par des ateliers communautaires, des émissions de radio et

la distribution de dépliants. Les critères d'inclusion étaient a priori de demeurer à Sheshatshiu, d'être âgé de plus de 18 ans et de signer le formulaire de consentement (Annexe C). Les critères d'exclusion a posteriori sont décrits dans les articles respectifs présentés dans les deux chapitres suivants.

### ***Outils d'échantillonnage : questionnaires et bioindicateur d'exposition***

Pour établir le profil alimentaire, des questionnaires de fréquences alimentaires de la nourriture traditionnelle et du marché ont été administrés (Annexes D et E). Ces derniers couvraient un minimum de 33 aliments traditionnels séparés en plusieurs catégories (poissons, mammifères marins, terrestres et d'eau douce, sauvagine, oiseaux marins, baies, plantes, fruits et animaux médicinaux), ainsi que dix items du marché aussi répartis en catégories (breuvages, poissons achetés au marché et en conserve). Ces questionnaires étaient également divisés en quatre saisons comptant trois mois chacune (hiver, printemps, été et automne). Pour chaque item alimentaire, traditionnel et du marché, il a été demandé au participant d'évaluer le nombre de repas, par semaine par saison ou par saison, consommé. Un questionnaire socio-démographique recueillant des informations telles que l'âge, le tabagisme, le revenu annuel familial, le niveau d'éducation, le nombre d'amalgames dentaires et l'histoire professionnelle a aussi été administré (Annexe F). De plus, l'infirmière a recensé les mesures anthropométriques, les maladies et la médication de chaque participant via un questionnaire médical (Annexe G).

Pour établir l'exposition aux contaminants environnementaux, un bioindicateur d'exposition a été collecté (sang) et conservé au froid avant d'être traité en laboratoire. Les échantillons sanguins ont été analysés au centre de recherche en toxicologie de l'environnement (TOXEN) à l'UQÀM par des essais radioimmunologiques (hormones), au Centre Hospitalier de l'Université Laval par des méthodes enzymatiques (lipides totaux), au Centre de Toxicologie du Québec de

l'Institut national de la santé publique du Québec par une spectrométrie de masse à plasma d'argon induit (Cd, Pb et Se), par une spectrométrie d'absorption atomique (Mn), par une technique manuelle à vapeur froide (Hg total) et, au Centre for Indigenous People's Nutrition and Environment à l'Université McGill par des disques en phase solide et une chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (BPCs et POCs). La méthodologie plus détaillée est abordée dans les articles respectifs présentés dans les deux prochains chapitres.

### *Analyses statistiques*

Le présent mémoire intègre les données colligées tant en 2002 qu'en 2003. Elles portent sur 162 participants (59% de femmes et 41% d'hommes) soit 48 participants de l'échantillon de 2002 et 114, de celui de 2003.

L'objectif du premier article était de relier différents items de la diète innue à divers contaminants environnementaux présents dans le sang et ce, en tenant compte des potentiels facteurs confondants. Ces informations devraient éventuellement servir à formuler des conseils judicieux sur les risques et les bénéfices liés à l'alimentation des Innus. Inscrite dans une approche écosystémique, cette étude complexe nécessitait donc une approche statistique plus globale et différente des analyses de régression habituellement utilisées.

L'approche statistique qui a été préconisée dans le premier article est l'analyse multivarée exploratoire utilisant le logiciel CANOCO 4.5 (Ter Braak et Šmilauer, 2002; Lepš et Šmilauer, 2003). Cette analyse statistique est couramment utilisée en écologie aquatique, plus précisément en paléoécologie pour reconstruire les paramètres environnementaux à partir d'un assemblage de communautés d'algues ou/et de diatomées (Ter Braak, 1987, 1988a, 1988b, 1990, Pienitz *et al.*, 1995; Lotter *et al.*, 1997; Anderson, 1998; Campeau *et al.*, 1999; Sherrod, 1999; Reavie et Smol,

2001; Enache et Prairie, 2002; Ulanova et Snoeijs, 2006). Elle a été utilisée une seule fois, à ma connaissance, dans une étude humaine afin de déterminer les profils de PCBs sanguins d'une communauté autochtone américaine (DeCaprio *et al.*, 2005). L'analyse multivarée exploratoire évalue une réponse multivariée selon les interrelations entre plusieurs variables et ce, en considérant s'il y a lieu, des données confondantes (appelées données « covariables » dans le logiciel). Elle explore donc les associations et les relations qui peuvent exister entre les variables de plusieurs bases de données, permettant de les visualiser, voire même de prédire des modèles. Une fois maîtrisé, cet outil s'est avéré très approprié pour répondre aux objectifs de l'étude soit d'établir des liens entre la diète innue et la multicontamination environnementale. Ainsi, cet outil statistique a permis de dresser le profil de la diète et celui des polluants sanguins en y situant les variables socio-démographiques (variables passives) et de calculer une réponse intégrant toutes les relations entre l'alimentation traditionnelle et du marché, les nombreux contaminants (métaux, BPCs et POCs) et les variables socio-démographiques (covariables).

L'objectif du deuxième article était d'évaluer les effets de divers types de contaminants présents dans le sang (métaux, BPCs et POCs) sur les niveaux sanguins de la TSH, la PRL et des THs des Innus et ce, en considérant certains facteurs confondants tels que l'âge, le sexe, les lipides totaux, la consommation d'alcool et de drogue, le tabagisme et la prise de médicament. Pour ce faire, l'approche statistique utilisant des régressions multiples a été favorisée.

## CHAPITRE III

### ARTICLE 1

#### ENVIRONMENTAL MULTICONTAMINATION IN RELATION TO FOOD CONSUMPTION IN A LABRADOR INNU COMMUNITY

Mélissa St-Jean<sup>1</sup>, Sylvie Boucher de Grosbois<sup>1</sup>, Aline Philibert<sup>1</sup>, Serge Paquet<sup>2</sup>, Laura Atikessé<sup>1</sup>, Nadia Abdelouahab<sup>1</sup>, Mary Pia Benuen<sup>3</sup> and Basile Penashue<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Centre de recherche interdisciplinaire sur la biologie, la santé, la société et l'environnement (CINBIOSE), <sup>2</sup>Centre de recherche en géochimie isotopique et en géochronologie (GÉOTOP-UQÀM-McGill), <sup>3</sup>Sheshatshiu Innu First Nation.

To whom correspondence should be addressed:

Mélissa St-Jean or Sylvie Boucher de Grosbois

Université du Québec à Montréal

CINBIOSE (SB-1980)

Case postale 8888, Succursale Centre-ville

Montréal (Québec), Canada

H3C 3P8

Tel.: + 1-514-987- 3000 – 4673

Fax: 1-514-987-3915, 1-514-987-6183

E-mail address: st-jean.melissa@courrier.uqam.ca/ de\_grosbois.sylvie@uqam.ca

L'article sera soumis à la revue *Environmental Research* en septembre 2007.



## RÉSUMÉ

Les Innus de Sheshatshiu sont des consommateurs de nourriture traditionnelle (NT). Bénéfique pour l'individu et la communauté, la NT est nutritive et intègre divers aspects social, culturel, traditionnel, spirituel et économique fondamentaux. Cependant, elle peut aussi contenir des polluants tels que des métaux et des polluants organiques persistants (POPs) potentiellement dangereux pour la santé humaine. L'ampleur de la contamination environnementale de la nourriture n'est pas connue et représente une inquiétude pour cette communauté. L'étude porte sur les relations entre le mode de vie, la diète et les contaminants sanguins (métaux, pesticides organochlorés et biphényles polychlorés) des Innus. Une étude participative transversale a été réalisée. Des questionnaires socio-démographique et de fréquence alimentaire ont été administrés et des échantillons de sang ont été prélevés. Les métaux sanguins ont été analysés au Centre de Toxicologie du Québec et les POPs sanguins, par chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse. Une approche statistique multivariée exploratoire a été utilisée pour déterminer les profils de la diète et des contaminants en relation avec les variables socio-démographiques (analyse de correspondance) et pour générer toutes les relations possibles entre ces variables (analyse canonique de correspondance partielle (CCA)). Les résultats montrent que les profils de la diète varient selon l'âge, le genre, la scolarité et le tabagisme. Les profils d'exposition aux contaminants présentent des regroupements d'exposition soit de métaux pour les personnes de moins de 40 ans et de POPs pour ceux de 40 ans et plus. Les CCA partielles utilisant des tests de permutation de Monte Carlo ont révélé que le mercure total (HgT), le manganèse (Mn), le cadmium, l'Aroclor 1260, les chlordanes et les DDT expliquent significativement 11% de la variance résiduelle dans la diète d'été. De plus, le HgT et le Mn étaient significativement et respectivement corrélés à l'axe 1 et 2 de la CCA. Malgré que ces contaminants expliquent une fraction significative de la variance de la diète, leur présence dans le sang ne semble pas fortement reliée à la diète des innus.

**Mots clés :** Innu, nourriture traditionnelle, métaux, biphényles polychlorés et pesticides organochlorés

## ABSTRACT

Innu of Sheshatshiu are consumers of traditional food (TF). TF is beneficial both for individual and community health, being nutritive and integral part of their social, cultural, traditional, spiritual and economical well being. However, TF may contains pollutants such as metals and persistent organic pollutants (POPs) that are potentially harmful for human health. The extent of environmental food contamination is still unknown and is a matter of concern for this community. This study examines the relationships between lifestyle, diet and blood pollutants (metals, polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides). A participative cross-sectional study was conducted. Socio-demographic and food frequency questionnaires were administered and blood samples were collected. Samples were analysed by cold vapour manual technique (total mercury), atomic absorption spectrometry (manganese), inductively coupled plasma mass spectrometry (cadmium, lead and selenium) and gas chromatography coupled mass spectrometry (POPs). A multivariate exploratory approach was used to determine diet and contaminant patterns in relation with socio-demographic data (correspondence analyses) and to generate all possible relationships between these variables (partial canonical correspondence analyses (CCA)). Results identified dietary and pollutant profiles according to age, gender, schooling and smoking habits. Partial CCA using Monte Carlo permutation tests demonstrated that total mercury, manganese, cadmium, Aroclor 1260, chlordanes and DDT explained significantly 11% of the residual variance in the summer diet. Total mercury and manganese were significantly correlated with CCA axis 1 and 2 respectively. Although these pollutants explained significant fractions of the variance in the diet, their presence in blood was not strongly related to the food consumption.

**Key words:** Innu, food consumption, metals, biphenyls polychlorinated, organochlorine pesticides

## INTRODUCTION

Innu of Sheshatshiu (Labrador, Canada) rely on traditional food (TF) for subsistence and to perpetuate traditional values (Samson and Pretty, 2006). However, these past years, members of the community raised several questions regarding safeness of their TF.

On the one hand, TF is beneficial both for individual and community health. For instance, TF is low in carbohydrates, rich in proteins and contains essential fatty acids, vitamins and micronutrients such as manganese (Mn) and selenium (Se) (Receveur and Kuhnlein, 1998; Belinsky and Kuhnlein, 2000; Lawn et al., 2002; Kuhnlein et al., 2006). Also, TF consumption stimulates physical activity, contributes to the way people perceive their own well being and creates and maintains social and cultural networks. Thus, TF is nutritive and integrates social, cultural, traditional and spiritual fundamental values (Wheatley, 1996; Van Oostdam et al., 1999, 2005; Samson and Pretty, 2006).

On the other hand, TF may contains pollutants potentially harmful for human health. Grasshopper effect and West dominant winds carry metals and persistent organic pollutants (POPs) to Northern Canada, where they are bioaccumulated and biomagnified in the food chain (Environnement Canada, 2002). Moreover, Mn and Se, widely distributed in the earth's crust, are detected in plant and animal tissues and hence in foods. These essential elements are involved in several metabolic functions, but may be toxic in excess and can interact with environmental pollutants such as cadmium (Cd), lead (Pb) and mercury (Hg) (Van Oostdam et al., 1999; Health Canada, 2006).



In addition to the toxic risks, drastic changes in Aboriginal peoples lifestyle and diet can undermine their identity and cause health, social, cultural and economic damages (Wheatley, 1996; Wheatley and Paradis, 1996; Wheatley and Wheatley, 2000; Harris and Harper, 2001; Samson and Pretty, 2006). Indeed, reduced intakes of TF and less physical activity are associated with higher consumption of sugar and fat, increasing the risks of obesity, dental caries, anaemia, diabetes, hypertension, cardiovascular diseases, cancers and a diminution of infections' resistance (Van Oostdam et al., 1999, 2005; Belinsky and Kunhlein, 2000; Samson and Pretty, 2006).

Since the 1970s several studies have addressed the Indigenous food contamination issue, especially in Arctic (Berti et al., 1998; Braune et al., 1999a, 2005; Kuhnlein et al., 2000; Johansen et al., 2004; Evans et al., 2005; Lockhart et al., 2005). Nevertheless, these studies focused generally on particular pollutants and did not generate multicontamination patterns. Furthermore, most of these were conducted on Northern Indigenous communities eating marine food or on specific subgroups such as breastfeeding and pregnant women (Rhainds et al., 1999; Van Oostdam et al., 1999; Walker et al., 2003, 2007; Johansen et al., 2004). The aims of these studies were mainly to compare the nutriment benefits identified in TF to the pollutant risks, to assess contaminants exposure, sometimes in order to evaluate spatial and temporal trends, and to evaluate pollutant effects on wildlife and human health (especially on foetus and newborn) (Braune et al., 1999a, 1999b; Muir et al., 1999; Rhainds et al., 1999; Van Oostdam et al., 1999, 2005; Kuhnlein et al., 2000; Walker et al., 2003, 2007; Johansen et al., 2004; Fisk et al., 2005), but generally without linking pollutant intakes to complete dietary profiles and lifestyle.

Although mercury in fish (Lucotte et al., 2005) and POPs in game (unpublished observation of Veterinarian College of Prince Edward Island) eaten by Innu have been detected, the multicontamination profile in food remains unknown and was

identified as a matter of concern by this community. Given the importance of TF, the present study linking pollutants to food consumption attempted to address this issue and to generate a global vision of the possible relationships between socio-demographic variables, dietary and contaminant patterns. The aim was to characterize the dietary profiles of both traditional and store-bought food as well as the blood pollutants patterns (metals, polychlorinated biphenyls (PCBs) and organochlorine pesticides (OCPs)) and to evaluate the relationships between diet and multicontamination blood levels. Capacity building, the final output of this study, should lead to an enhancement of knowledge of the community regarding risks and benefits of traditional food consumption.



## MATERIALS AND METHODS

### *Study design*

In 2002, an agreement was ratified between Innu Nation and the University of Québec in Montréal (UQÀM) that follows the requirements of the Principles of Research set up by the Assembly of First Nations of Québec and Labrador (APNQL, 2005) as well as the deontological and ethical rules laid down by the University. An epidemiological cross-sectional study using an ecosystem approach was conducted at Sheshatshiu. Data were gathered on a two years period (summer 2002 and 2003). This research was carried out within the Collaborative Mercury Research Network (COMERN, 2007) and in collaboration with Innu co-researchers, Innu Nation and Health Services.

### *Population*

Sheshatshiu (53°19'N, 60°25'W), located in Newfoundland and Labrador province (Canada), is an Innu community of 1200 people among which half are younger than 18 years old. Based on the census conducted by Voisey's Bay Nickel Company, a non probabilistic sample, representative of the community age structure according to gender, was constituted. Recruitment of participants was done through community workshop and radio announcements. Inclusion criteria were to be older than 18 years old, to reside in Sheshatshiu and to give signed the consent form. Among the 162 participants, 22 were excluded post hoc for missing data (n=3), occupational exposure (n=2) and reporting important changes in their diet during the two sampling periods (n=17). The final sample size consisted of 140 participants.

### *Questionnaires*

Food consumption was documented using food frequency questionnaires (FFQ) for traditional and store-bought food. The traditional FFQ included 33 food items

covering several categories (berries, fish and game) whereas the store-bought FFQ included only fish food items (fresh and canned fish). For each food item, participants were requested to indicate the number of meals eaten weekly. Socio-demographic questionnaire, with information on age, smoking habits, schooling and work history, was also administered. These questionnaires were administrated by co-researchers in English and if necessary, traduced in Innu-aimun. The content validity of the questionnaires was previously evaluated with six community members.

#### *Assessment of food consumption frequency*

Although FFQ were divided into seasons, only summer profile is reported here since blood samples were drawn during this period. For each food item, the consumption frequency was cumulated and then multiplied by a predetermined quantity (g) established for a portion. Based upon information provided by the participants, a portion of fish and meat was fixed at 300g. For other food items, a portion was determined to be 160g for berries and 120g, 213g and 92g respectively for canned tuna, salmon and sardines.

#### *Blood sampling and analyses*

Metals, PCBs and OCPs were assessed using blood samples. Blood samples were collected by a nurse by venipuncture into 6 ml (metals) and 10 ml (PCBs and OCPs) heparinized Becton Dickinson Vacutainer® tubes with lavender caps (BD7863). The 10 ml sample was centrifuged for 10 minutes at 3000 RPM. Plasma was transferred into 7 ml glass vials with Teflon-lined screw caps (Supelco#2-7341) (INSPQ, 2005). All samples were kept frozen at  $-20^{\circ}\text{C}$  until analysed.

Blood metals were analysed at the Toxicology Center of Québec of the Québec Institute for Public Health (CTQ-INSPQ) (Québec, Canada). Total mercury (THg) was quantified by cold vapour manual technique with  $0.4\text{ }\mu\text{g/L}$  detection limit (DL)

(Ebbestadt et al, 1975). Mn was analysed by atomic absorption spectrometry with 0.1 µg/L DL (Apostoli et al., 1992). Cd, Pb and Se were analysed by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) with respectively 0.1; 2.1 and 8 µg/L DL (LeBlanc et al., 2004). CTQ is accredited ISO 17025 and participates in International Inter-calibration Programs that ensured analytical quality control for all analyses.

Blood POPs (16 PCBs and 17 OCPs) were analysed at the Centre for Indigenous People's Nutrition and Environment at McGill University (Québec, Canada) by solid-phase disk extraction and gas chromatography coupled mass spectrometry (Varian Saturn Walnut Creek, CA), described by Covaci and Schepens (2001). Accuracy and precision routine checks were performed using National Institute of Standards and Technology (Gaithersburg, MD, USA) reference materials (1589a PCBs, Pesticides and Dioxins/Furans in Human Serum). Undetected values were assigned ½ DL. Aroclor 1260 (A1260) was also calculated [(PCB 138-158 + PCB153)\*5.2 (Walker et al., 2003)].

### *Statistical analysis*

Relationships between socio-demographic variables (gender, age, schooling and smoking habits), diet and blood pollutants were examined using multivariate exploratory analyses. Prior to ordination analyses, socio-demographic variables were categorised and 0 or 1 values were attributed. To reduce collinearity, some pollutants were summed together and used in the analyses [Hexachlorohexane (HCH) = alpha-, beta- and gamma-hexachlorohexane; Chlordanes (CHL) = oxychlordane, *cis*- and *trans*-chlordane, *cis*- and *trans*-nonachlor, heptachlor and heptachlor epoxide; DDT = *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE and *p,p'*-DDD; Mirex = mirex and photomirex; no coplanar PCBs (Nco) (PCBs 138-158, 153 and 180) and mono-*ortho* coplanar PCBs (Mon) (PCBs 105, 118 and 156)].

Summer diet and pollutant profiles were analysed using dietary consumption data (kg) and pollutants data ( $\mu\text{g/L}$ ) divided by their standard deviation. Given the presence of many zero values in the food data set and the non normality distributions of the pollutants data set, correspondence analysis (CA) with socio-demographic supplementary variables was chosen as the ordination method (Lepš and Šmilauer, 2003). To examine diet and pollutants relationships, pollutants were log transformed [ $\log(x+1)$ ]. Pairwise correlations between Cd, Pb, Mn, Se, THg, A1260, CHL, DDT, Mon and Nco were calculated (JMP 5.1, SAS Institute Inc., 2003). Nco, highly correlated with A1260, was excluded in further analyses. Socio-demographic variables, considered as confounding factors, were tested as covariables for further analyses. Their effects were removed before looking at the influence of the other variables on the remaining variability. Relationships between diet, nine pollutants and socio-demographic data were investigated using partial canonical correspondence analysis (CCA) (Borcard et al., 1992). Partial CCA was recalculated with significant pollutants (THg, Cd, Mn, A1260, CHL and DDT). Their relative contribution to the ordination axes was evaluated by canonical coefficients,  $t$ -values of regression coefficients and intra-set correlations (Ter Braak, 1995; Ter Braak and Šmilauer, 2002).

All multivariate analyses were performed using CANOCO 4.5 program (ter Braak and Šmilauer, 2002). Inter-species distances focus and biplot scaling with downweighting of rare data were applied. For each partial CCA, statistical significance of CCA axes and pollutants were analysed by a forward selection using unrestricted Monte Carlo permutation tests (499 permutations). All results were considered statistically significant for a value of  $p \leq 0.05$ .

## RESULTS

Socio-demographic characteristics of the study participants are presented in Table 1. The sample was constituted of 80 women (57%) and 60 men (43%). Mean age for women and men were  $40 \pm 14$  years and  $38 \pm 16$  years respectively. Most women reported having completed secondary education (high school level) (80%) and to be light smokers (58% smoked 1-10 cigarettes/per), while men (82%) reported having finished high school and to be light (38% smoked 1-10 cigarettes/per) and medium smokers (38% smoked 11-20 cigarettes/day).

**Table 1** Socio-demographic characteristics of the study participants ( $n = 140$ )

Characteristics	Women			Men		
	n	Mean $\pm$ SD (Median)	Range	n	Mean $\pm$ SD (Median)	Range
<i>Age (yrs)</i>		$40 \pm 14$ (39)	18-77		$38 \pm 16$ (34)	18-79
18-29	22			27		
30-39	20			10		
40-49	20			10		
50 and over	18			13		
<i>Schooling (yrs)</i>		$9 \pm 4$ (9)	0-17		$9 \pm 3$ (10)	0-14
Never being	9			4		
Primary (1-7)	4			5		
Secondary (8-13)	64			49		
University (>13)	2			1		
<i>Smoking habits (Cig./day)</i>		$11 \pm 9$ (10)	0-40		$11 \pm 9$ (10)	0-30
Non smoker	17			12		
Light smoker (1-10)	35			23		
Medium smoker (11-20)	23			23		
Heavy smoker (>20)	3			2		

Main TF and store-bought food items reported to be consumed by participants are listed in Table 2. In summer, diet relied mostly, in order of importance in the total quantity of diet consumed (kg), on game mammals, catch fish and berries. The food item most consumed in terms of quantity was caribou (mean:  $13.3 \pm 32.6$  kg) (data not shown in Table 2). The most frequently reported traditional and store-bought food



items were respectively salmon (mean:  $4.5 \pm 18.7$  kg) and market salmon (mean:  $0.6 \pm 2.2$  kg) (data not shown in Table 2). Women reported eating (2.9 kg) almost twice as much in their total diet analysed in this study compared to men (1.7 kg) (data not shown in Table 2).

**Table 2** Main traditional and store-bought food items consumed in summer and ordered according to the frequency of reported consumption

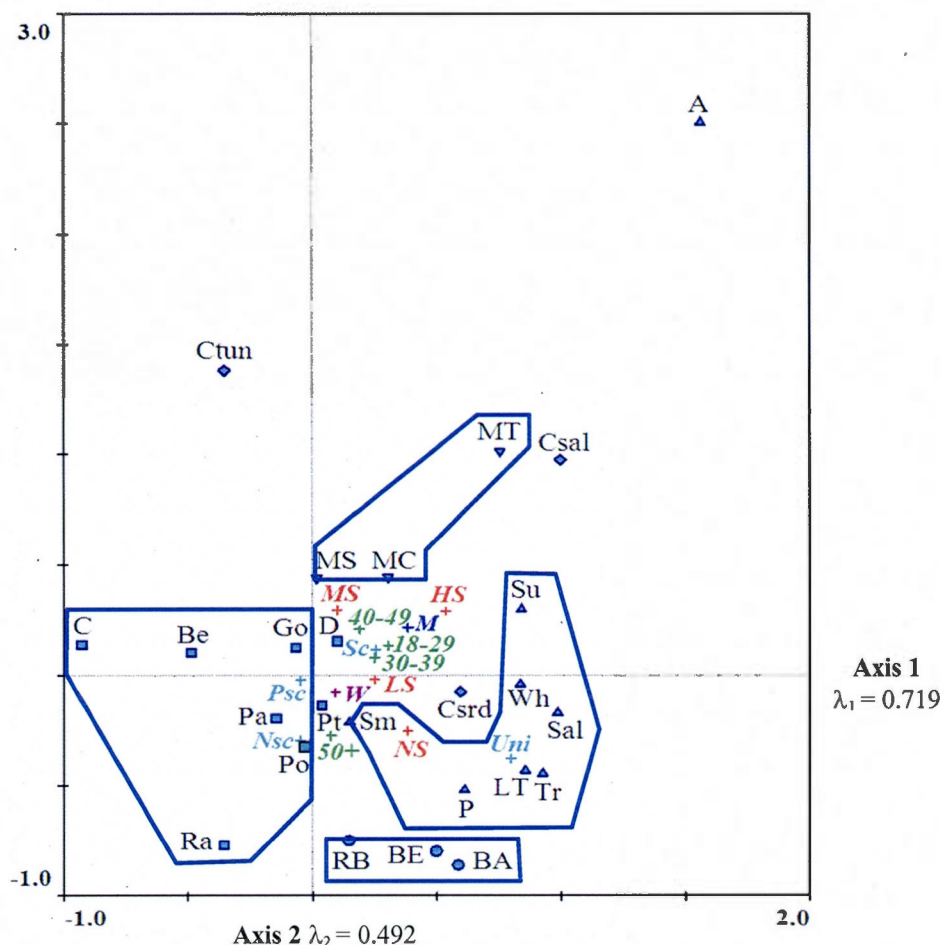
Food Category	W	M	Food Item	Women (W)	Men (M)
				Mean $\pm$ SD (kg) (Median) <sup>7</sup>	Mean $\pm$ SD (kg) (Median) <sup>7</sup>
Game Animals <sup>2</sup>	43	39	Caribou	$14.88 \pm 36.77$ (0.3)	$11.23 \pm 25.91$
			Porcupine	$0.13 \pm 0.30$	$0.41 \pm 2.34$
			Rabbit	$0.96 \pm 5.66$	$0.05 \pm 0.16$
Catch fish <sup>3</sup>	27	32	Salmon	$5.19 \pm 22.59$ (0.9)	$3.51 \pm 11.54$ (0.9)
			Trout <sup>5</sup>	$3.01 \pm 14.55$	$1.47 \pm 5.63$
			Lake trout	$1.33 \pm 8.55$	$0.79 \pm 3.39$
			Arctic char	$0.20 \pm 1.01$	$2.96 \pm 12.37$
			Sucker	$0.15 \pm 0.65$	$0.27 \pm 1.86$
Berries	20	14	Bake-apple berries	$2.89 \pm 11.74$ (0.24)	$0.56 \pm 1.42$ (0.16)
			Red berries	$2.43 \pm 7.09$	$2.63 \pm 15.73$
			Blueberries	$2.14 \pm 10.76$	$0.97 \pm 5.02$
Game birds <sup>4</sup>	2	5	Partridge <sup>6</sup>	$0.56 \pm 1.91$	$1.22 \pm 4.87$
			Canada Goose	$0.05 \pm 0.14$	$0.18 \pm 0.62$
Market fish	3	5	Salmon	$0.50 \pm 1.23$	$0.82 \pm 3.00$
			Cod	$0.53 \pm 1.33$	$0.39 \pm 1.11$
			Trout <sup>6</sup>	$0.23 \pm 0.95$	$0.18 \pm 0.67$
Canned fish	4	5	Tuna	$1.27 \pm 5.33$	$0.47 \pm 1.01$
			Salmon	$0.21 \pm 0.63$	$0.91 \pm 4.70$
			Sardines	$0.07 \pm 0.39$	$0.03 \pm 0.11$

Food items representing less than 5% of the total diet analysed in this study were not presented. W: women; M: men; <sup>1</sup>Percentage of food category consumed in the total diet; Also included in the food category: <sup>2</sup>beaver; <sup>3</sup>pike, smelt, sucker, whitefish; <sup>4</sup>duck, rock and willow ptarmigan; <sup>5</sup>Sum of speckle and rainbow trout; <sup>6</sup>Sum of spruce, ruffed and general partridge; <sup>7</sup>Values of zero were not indicated.

Figure 1 presents CA based on the similarity and dissimilarity of summer food items distributions in relation with socio-demographic variables among participants. The first two CA axes explained 27.0% of the variance in the food data. The relatively low percentage of explained variance is typical of data sets containing a large number of variables and many zero values (Stevenson et al., 1991). The eigenvalues ( $\lambda$ ) of the first two ordination axes, measuring the importance of each axes, were 0.719 and 0.492 respectively. Their high ratio ( $\lambda_1/\lambda_2=1.5$ ) indicated that food items were well distributed on the first axis. Thus, food items (Fig. 1) could be separated into two groups: game (left side of the diagram) and berries and fish (right side). Also, the last group seemed to be clustered into market fish (upper right quadrant), berries and catch fish (lower left quadrant). TF consumption was associated with women and participants aged 50 years and over who were non smokers and had primary education or less. Market fish consumption was linked to men and participants aged between 40 and 49 years and being medium smokers. The most diversified diet was related to participants from the 18-29 and 30-39 age groups who completed secondary education. Also, these age groups were closely situated to heavy and light smokers respectively.

Blood pollutant levels are presented in Table 3. Metals were detected in all blood samples, except for THg (86.4%). The range of toxic metals were 0.2-20.7  $\mu\text{g/L}$  for THg, 0.2-11.9  $\mu\text{g/L}$  for Cd and 4.1-113.0  $\mu\text{g/L}$  for Pb; whereas essential micronutrients, Mn and Se, varied respectively from 7 to 37  $\mu\text{g/L}$  and from 148 to 272  $\mu\text{g/L}$ . THg and Pb values, except for one participant, were under Health Canada guidelines for blood THg and Pb (20 and 100  $\mu\text{g/L}$  respectively). Forty-four smoker and three non smoker participants were over the Health Canada blood Cd guideline (5  $\mu\text{g/L}$ ). Otherwise, 47 women and 18 men were over the blood reference Mn values (4.8- 16.5  $\mu\text{g/L}$ ) for the population of Québec region, while 15 women and three men were under the blood reference Se values (165.8- 284.3  $\mu\text{g/L}$ ) (LeBlanc, 2004). The

most often PCB and OCP detected in blood were PCB 153 (mean:  $1.03 \pm 1.19 \mu\text{g/L}$ ) and p,p'-DDE (mean:  $2.08 \pm 2.33 \mu\text{g/L}$ ) respectively. Ten women of childbearing age (<40 years) and three women and five men were over Health Canada blood A1260 guidelines (5 and  $20 \mu\text{g/L}$  respectively).



**Fig.1** CA of summer diet (kg) in relation with socio-demographic data.

Socio-demographic variables (+): W: women; M: men; NS: non smoker; LS: low smoker; MS: medium smoker; HS: high smoker; 18-29: 18-29 age group; 30-39: 30-39 age group; 40-49: 40-49 age group; 50+: 50 and over age group; Nsc: never been to school; Psc: primary schooling; Sc: secondary schooling; Uni: went to university; Catch fish food items (Δ): A: Arctic char; LT: lake trout; P: pike; Sa: salmon; Sm: smelt; Su: sucker; Tr: trout; Wh: whitefish; Game food items (□): Be: beaver; C: caribou; D: duck; Go: Canada goose; Pa: partridge; Po: porcupine; Pt: ptarmigan; Ra: rabbit; Berries food items (○): BA: bake-apple berries; BE: blueberries, RB: red berries; Canned fish food items (◇): Csal: canned salmon; Csrd: canned sardines; Ctun: canned tuna; Market fish food items (▽): MC: market cod; MS: market salmon; MT: market trout.

Table 3 Residues of metals, PCBs and OCPs in blood samples

Type of pollutants	Pollutants and	% Detected	Mean $\pm$ SD ( $\mu\text{g/L}$ )	Median ( $\mu\text{g/L}$ )	Min. ( $\mu\text{g/L}$ )	Max. ( $\mu\text{g/L}$ )
Toxic metals	Cd	100	$3.87 \pm 2.45$	3.90	0.20	11.90
	Pb	100	$29.02 \pm 19.21$	25.30	4.10	113.00
	THg	86.4	$2.94 \pm 3.55$	1.60	0.20*	20.70
Micro-nutrients	Mn	100	$17.17 \pm 6.33$	16.10	7.00	37.00
	Se	100	$188.71 \pm 21.57$	187.00	148.00	272.00
PCBs	PCB 28-31	40.7	$0.093 \pm 0.155$	0.002	0.002*	0.892
	PCB 52	44.3	$0.066 \pm 0.097$	0.001	0.001*	0.435
	PCB 74	64.3	$0.131 \pm 0.181$	0.074	0.001*	0.870
	PCB 99	37.1	$0.055 \pm 0.109$	0.001	0.001*	0.659
	PCB 101	5.7	$0.006 \pm 0.024$	0.001	0.001*	0.198
	PCB 105	23.6	$0.078 \pm 0.184$	0.001	0.001*	1.003
	PCB 118	50.7	$0.133 \pm 0.182$	0.051	0.001*	0.763
	PCB 128	37.1	$0.076 \pm 0.149$	0.001	0.001*	0.900
	PCB 138-158	77.1	$0.223 \pm 0.201$	0.180	0.001*	0.892
	PCB 149	15.7	$0.026 \pm 0.084$	0.001	0.001*	0.641
	PCB 153	89.3	$1.027 \pm 1.188$	0.584	0.001*	5.752
	PCB 156	25.0	$0.054 \pm 0.117$	0.001	0.001*	0.624
	PCB 170	5.7	$0.010 \pm 0.041$	0.0003	0.0003*	0.265
	PCB 180	39.3	$0.127 \pm 0.206$	0.001	0.001*	0.804
	PCB 183	12.1	$0.017 \pm 0.067$	0.001	0.001*	0.659
	PCB 187	39.3	$0.095 \pm 0.171$	0.001	0.001*	0.892
	Aroclor 1260	---	$6.500 \pm 6.667$	4.133	0.010*	32.405
OCPs	Alpha-hexachlorohexane	21.4	$0.032 \pm 0.076$	0.0001	0.0001*	0.425
	Beta-hexachlorohexane	22.9	$0.077 \pm 0.179$	0.0002	0.0002*	0.994
	Gamma-hexachlorohexane	21.4	$0.079 \pm 0.192$	0.0001	0.0001*	0.829
	Heptachlor	39.3	$0.118 \pm 0.231$	0.0004	0.0004*	1.416
	Heptachlor epoxide	17.9	$0.028 \pm 0.077$	0.0003	0.0003*	0.457
	Oxychlordane	20.7	$0.048 \pm 0.122$	0.0010	0.0010*	0.641
	Hexachlorobenze	45.0	$0.069 \pm 0.120$	0.0002	0.0002*	0.756
	Cis-chlordane	18.6	$0.029 \pm 0.086$	0.0004	0.0004*	0.762
	Trans-chlordane	14.3	$0.030 \pm 0.108$	0.0002	0.0002*	0.915
	Cis-nonachlor	12.1	$0.027 \pm 0.116$	0.0004	0.0004*	1.151
	Trans-nonachlor	42.1	$0.098 \pm 0.181$	0.0003	0.0003*	1.011
	Mirex	13.6	$0.051 \pm 0.140$	0.0010	0.0010*	0.644
	Pentachlorobenzene	7.9	$0.007 \pm 0.030$	0.0003	0.0003*	0.258
	Photomirex	12.9	$0.046 \pm 0.147$	0.001	0.001*	1.102
	p,p'-DDE	97.9	$2.075 \pm 2.326$	1.407	0.0001*	12.486
	p,p'-DDT	88.6	$0.652 \pm 0.600$	0.468	0.0002*	2.698
	p,p'-DDD	71.4	$0.187 \pm 0.264$	0.129	0.0004*	1.703

\*Undetected values were assigned  $\frac{1}{2}$  detection limit.



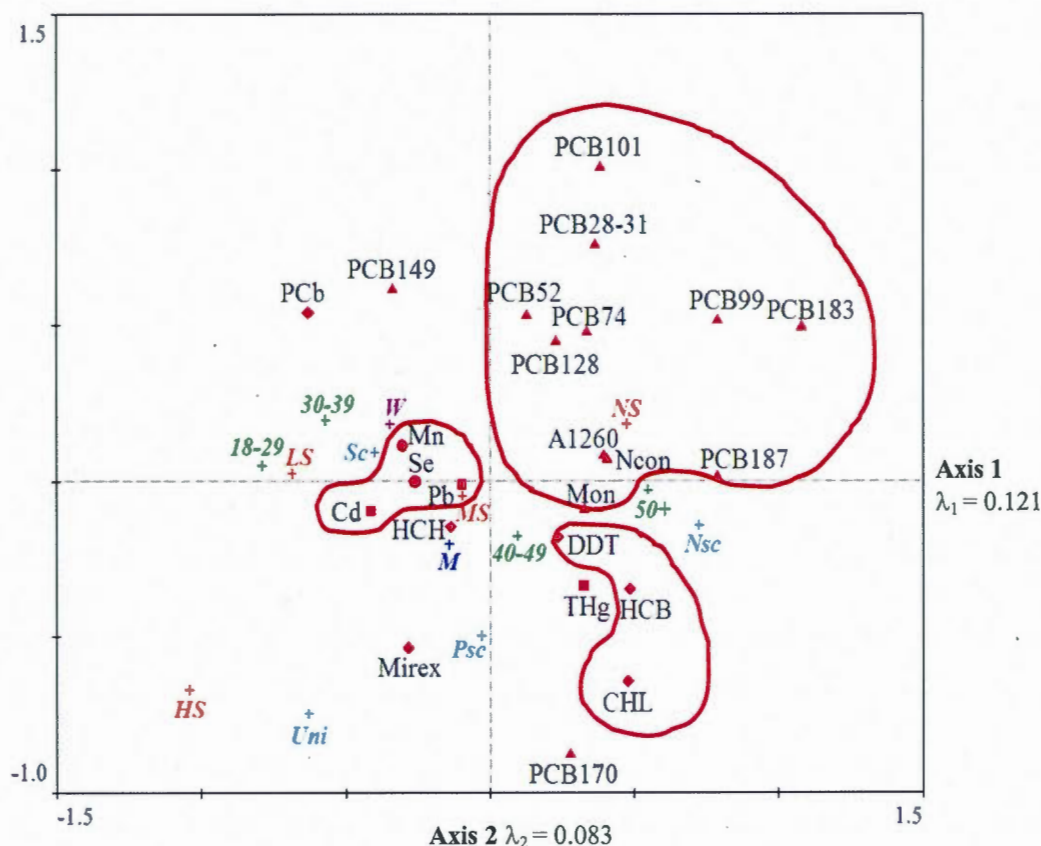
Figure 2 displays CA based on the similarity and dissimilarity of blood pollutants distributions in relation with socio-demographic variables among participants. The first two CA axes, with  $\lambda_1=0.121$  and  $\lambda_2=0.083$ , accounted for 22.3% of the variance in the contaminants data. As stated previously, the high eigenvalues ratio (1.5) permitted to dissociate pollutants into two groups: metals with pentachlorobenzene, PCB 149, HCH and mirex (left side of the diagram) and all other POPs with THg (right side). Furthermore, the former group seemed to be separated into OCPs (lower right quadrant), PCBs and THg (upper right quadrant). Mn and Se levels were mostly associated with women while Pb and HCH levels were more likely linked to men. Also, metals levels, except for THg, were associated with participants younger than 40 years who were smokers and had secondary education whereas POPs were linked to participants aged 40 years and over who were non smokers and less educated.

Partial CCA shows relationships between diet and pollutants that explained significant fractions of the variance in the diet (Fig. 3). All CCA axes were statistically significant ( $p=0.002$ ). The food-pollutants partial correlations of CCA axis 1 (0.629) and 2 (0.613) indicated that pollutants were not strongly related to food items. The first two partial CCA axes, with  $\lambda_1=0.205$  and  $\lambda_2=0.130$ , accounted for 66.2% of the variance in the food-pollutant relationships. Taken as a whole, socio-demographic data described 14.6% of the variability in the food data, while pollutants explained significantly 11.3% of the residual variance. The pollutants which contributed significantly included, in decreasing order of their respective contribution, THg, Mn, Cd, A1260, DDT and CHL. THg, Mn and Cd were significantly correlated to axis 1 to 3 respectively, inferring respective gradient on each axis.

Partial CCA biplot (Fig.3) created a simultaneous ordination of food items and blood contaminants in which the length and the direction of the arrows indicated

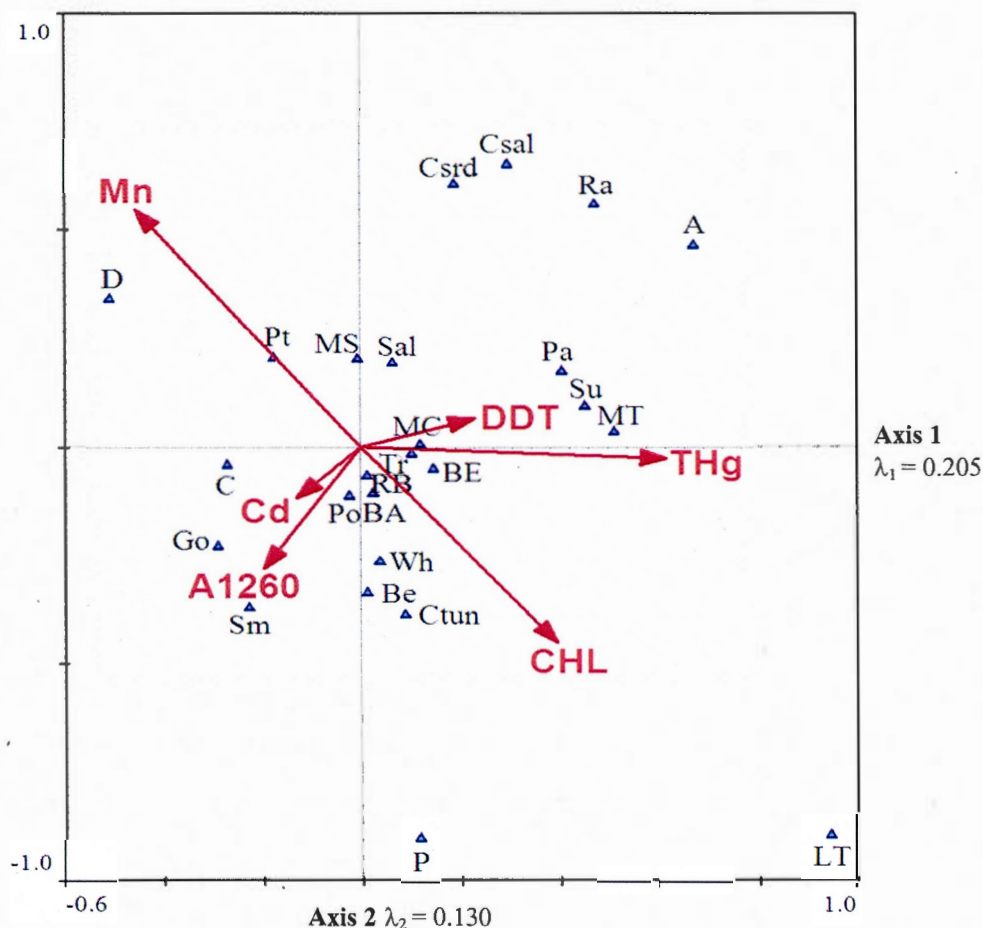


respectively the relative importance and the ascending values of pollutants. Food items could be directly related to pollutants by projecting them perpendicularly onto the line overlaying the arrow of particular pollutant, approximating their weighted averages and position in respect to that contaminant gradient. The weighted averages were approximated as deviations from the grand mean (origin of the plot) of each pollutant (Ter Braak, 1995). Thus, food items distributed at the right side of the origin were consumed by participants having blood THg levels higher than the grand mean, compared to those at the left side. Likewise, food items situated in the upper part of the origin were part of the diet of participants presenting blood Mn levels higher than the grand mean, compared to those in the lower part. For example, higher blood THg and lower Mn levels than average were associated with lake trout and pike consumption (lower right quadrant), whereas higher blood Mn and lower THg levels than the average were linked to duck and ptarmigan consumption (upper left quadrant).



**Fig.2** CA of blood pollutants ( $\mu\text{g/L}$ ) in relation with socio-demographic data.

Socio-demographic variables (+): W: women; M: men; NS: non smoker; LS: low smoker; MS: medium smoker; HS: high smoker; 18-29: 18-29 age group; 30-39: 30-39 age group; 40-49: 40-49 age group; 50+: 50 and over age group; Nsc: never been to school; Psc: primary schooling; Sc: secondary schooling; Uni: went to university; Blood toxic metals ( $\square$ ): Cd: cadmium; THg: total mercury; Pb: lead; Blood essential metals ( $\circ$ ): Mn: manganese; Se: selenium; Blood PCBs ( $\Delta$ ): Mon:  $\Sigma$ mono-ortho coplanar PCBs; Nco:  $\Sigma$ no coplanar PCBs; A1260: Aroclor 1260; Blood OCPs ( $\diamond$ ): PCb: pentachlorobenzene; HCB: hexachlorobenzene; HCH: alpha-hexachlorohexane + beta-hexachlorohexane + gamma-hexachlorohexane; CHL: oxychlordane + trans-chlordane + cis-chlordane + trans-nonachlor + cis-nonachlor + heptachlor + heptachlor epoxide; DDT: p,p'-DDT + p,p'-DDE + p,p'-DDD; Mirex: mirex + photomirex.



**Fig.3** Partial CCA biplot showing relationships between summer diet (kg), blood pollutants (µg/L) and socio-demographic covariables.

**Food items:** ( $\Delta$ ): Catch fish: A: Arctic char; LT: lake trout; P: pike; Sa: salmon; Sm: smelt; Su: sucker; Tr: trout; Wh: whitefish; Game: Be: beaver; C: caribou; D: duck; Go: Canada goose; Pa: partridge; Po: porcupine; Pt: ptarmigan; Ra: rabbit; Berries: BA: bake-apple berries; BE: blueberries; RB: red berries; Canned fish: Csal: canned salmon; Csrld: canned sardines; Ctun: canned tuna; Market fish: MC: market cod; MS: market salmon; MT: market trout; Blood pollutants ( $\rightarrow$ ): metals: Cd: cadmium; THg: total mercury; Mn: manganese; PCBs: A1260: Aroclor 1260; OCPs: CHL: oxychlordane + trans-chlordane + cis-chlordane + trans-nonachlor + cis-nonachlor + heptachlor + heptachlor epoxide; DDT: p,p'-DDT + p,p'-DDE + p,p'-DDD.

## DISCUSSION

Several studies have been conducted among Aboriginal people highlighting the importance of TF in their life, being an integrated component of their health, diet, culture, traditions, economy, social network and spirituality (Wheatley, 1996; Kuhnlein et al., 2000; Samson and Pretty, 2006). Although changes had occurred in Innu lifestyle, results in this study demonstrated that they still are consumers of TF. In summer, dietary profiles according to age, gender, schooling and smoking habits were identified. The highest consumers of TF were participants aged 50 years and over, being non smokers and less educated, while the most varied diet was related to participants between 18 and 39 years, being smokers and had a secondary education. This finding indicated that older participants preserved a traditional way of life whereas younger participants adopted a more modern lifestyle. Several studies have also observed or reviewed such socio-demographic influences on nutriment intakes through country food consumption (Van Oostdam et al., 1999, 2005; Kuhnlein et al., 2000; Dewailly et al., 2001a; Lawn et al., 2002; Gagnon et al., 2003; Samson and Pretty, 2006). However, conversely to Van Oostdam et al. (1999, 2005) and Kuhnlein et al. (2000), Innu women reported eating almost twice as much in their total diet analysed in this study than men.

Many studies have shown that country foods may contain a large range of pollutants such as metals (Hg, Cd, Pb and arsenic), PCBs and OCPs, presenting higher levels in the eastern part of northern Canada (Braune et al., 1999a, 1999b, 2005; Muir et al., 1999; Chan and Receveur, 2000; Kuhnlein et al., 2000; Evans et al., 2005; Fisk et al., 2005; Lockhart et al., 2005). Studies on human exposures have demonstrated that subsistence fishers and hunters of marine mammals were particularly at risk (Hanrahan et al., 1999; Dewailly et al., 2001b; Flaherty et al., 2003; Walker et al., 2003, 2007; WHO, 2003). Innu of Sheshatshiu, living in

Labrador and relying mainly on TF diets, are also at risk to be exposed to such pollutants. Nevertheless, they presented generally lower blood pollutant levels than other populations also exposed to environmental contaminants through country food consumption (Hanrahan et al., 1999; Dolbec and Mergler, 2002; Walker et al., 2003; Van Oostdam et al., 2005). Braune et al. (1999a) who reviewed pollutant level trends in Canadian Arctic indicated that terrestrial were lower than marine mammals, explaining probably the pollutant levels found in the Innu blood.

Although Innu blood pollutant levels were generally low, patterns according to socio-demographic data were identified. Thus, blood Mn and Se levels were related to women whereas Pb and HCH were linked to men. Moreover, exposures to metals (except for THg) were associated with Innu younger than 40 years, being smokers and had secondary education, while exposures to POPs were linked to participants aged 40 years and over who were non smokers and less educated. Several studies have reported gender differences in exposure to toxic metals (Vahter, 2007). Baldwin et al. (1999) observed that women exposed to environmental source had higher blood Mn levels than men, while in her review Vahter (2007) reported that men had generally higher blood Pb levels than women. Likewise, blood Cd and Pb levels were associated to smoking habits (Rhainds et al., 1999; Van Oostdam et al., 1999, 2005; Walker et al., 2007). DeCaprio et al. (2005), using multivariate statistical analysis, identified PCB patterns according to individual factors (age, gender and historical PCB exposure) in Native American population. Age, gender and lifestyle were also cited as good predictors of OCP levels in human populations (Carreño et al., 2007). Dewailly et al. (2001b) found that TF consumption according to gender and age modified pollutant intakes. Moreover, higher blood POP levels were generally measured among older people (WHO, 2003).



Although certain studies focussed on a larger range of contaminants in country foods and in human bioindicators, the majority of them did not look at multicontamination patterns. To our knowledge no study analysed the relationships between dietary and multicontamination profiles. However, even if methodology and statistical analyses differed in our study compared to others, partial CCA revealed pollutant trends associated with specific fish and wildlife mammals that were also observed in other studies (Gamberg, 1998; Braune et al., 1999a, 2005; Muir et al., 1999, 2005; Van Oostdam et al., 1999, 2005; Kuhnlein et al., 2000; Evans et al., 2005; Lockhart et al., 2005).

Partial CCA demonstrated that socio-demographic data accounted for 14.6% of the variability in the food composition while THg, Mn, Cd, A1260, DDT and CHL explained significantly 11.3% of the residual variance. THg and Mn were significantly correlated with CCA axis 1 and 2 respectively. Thus, food items could be positioned in respect to these pollutants gradient. Indeed, lake trout, Arctic char and market trout were consumed by Innu presenting the highest blood THg levels. Although marked variations have been notified regarding Hg concentrations along lakes and among animal tissues and species, several studies have measured high Hg levels in fish and wildlife as well as in human blood, demonstrating that Hg is still a concern for TF consumers, especially for Aboriginal people (Braune et al., 1999a, 2005; Muir et al., 1999; Van Oostdam et al., 1999, 2005; Kuhnlein et al., 2000; Evans et al., 2005; Lockhart et al., 2005). Moreover, fish consumption was significantly correlated with human blood Hg levels (Mergler et al., 1998) and was identified as the primary source of human exposure to methylmercury (Clarkson, 2003). More specifically, Braune et al. (1999a), Evans et al. (2005) and Lockhart et al. (2005) had reviewed that elevated Hg levels were observed in lake trout, pike and walleye throughout the Northwest Territories and northern Canada, while Kuhnlein et al. (2000) estimated that lake trout contributed to more than 10% of total Hg intake in

Inuit communities, including these in Labrador. Otherwise, duck, caribou and Canada goose were consumed by Innu having the lowest blood THg levels. Braune et al. (1999a) and Johansen et al. (2004) have also reported that caribou and ptarmigan in Northwest Territories had generally low levels of Hg, whereas Braune et al. (1999b) have measured in game birds harvested in Canada low metal levels.

In our study, duck, ptarmigan and caribou were eaten by Innu presenting the highest blood Mn levels while lake trout, Arctic char and market salmon were consumed by Innu presenting the lowest blood Mn levels. Although levels of Mn in wildlife and humans are not usually analysed and documented, some studies reported Mn levels in TF items. Indeed, Gamberg (1998) and Van Oostdam et al. (1999) had found that caribou meat and kidney, beaver meat and kidney, muskrat meat, Canada goose flesh, Ptarmigan flesh and blueberries constituted major sources of Mn in Arctic diets, with higher levels in caribou and beaver kidney. Otherwise, Van Oostdam et al. (1999), Kuhnlein et al. (2000) and Muir et al. (2005) have noted lower levels of Mn in Arctic char, loche and whitefish.

Although even if six blood pollutants explained significant fractions of the variability in the summer diet this constitutes a smaller part than those explained by socio-demographic variables. Furthermore, the low food-pollutants partial correlations of the first two CCA axes indicated that pollutants were not strongly related to food items. Indeed, 74.1% of the total inertia is unexplained and hence, these specific pollutants do not account for the main variation in the diet composition.

Caution must be used to interpret results of ordination analyses and inferring food item preferences considering that only nine pollutants were analysed and linked to summer diet. Nevertheless, analyses revealed that multiple sources of contamination exist corresponding to several Innu dietary profiles and showing that their food

consumption choices can change pollutants in blood. This study sets up new methods to explore diet and multicontaminant patterns which better represent the reality of Innu food consumption exposition. According to the results, risk-benefit advices of TF consumption could be promoted in this Innu community.

### ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all the individuals who contributed to this study, giving time and advices. In particular, we thank the Innu community for their participation, the co-researchers for their support and work and finally, Julie Charron and Cheryl Waddell for their help during the field work in Labrador. This research was funded by the National Sciences and Engineering Research Council of Canada via COMERN project and by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) funding. Field work was also financially support by the Northern Scientific Training Program. Furthermore, the first author received scholarships from CIHR, Le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) and Le Programme institutionnel de bourses pour les étudiants-es de maîtrise et de doctorat de l'Université du Québec à Montréal.

## REFERENCES

- Apostoli, P., Minoia, C., Porru, S., Ronchi, A. 1992. Determination of Manganese in Biological Fluids. In: Zeeman, GFAAS, Applications of Zeeman Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry in the Chemical Laboratory and in Toxicology. Pergamon Press, Oxford, New York, pp. 409.
- Assemblées des Premières Nations du Québec et du Labrador (APNQL). 2005. Protocole de recherche des Premières Nations du Québec et du Labrador. <http://www.iddpnql.ca> Accessed December 16, 2006.
- Baldwin, M., Mergler, D., Larribe, F., Bélanger, S., Tardif, R., Bilodeau, L., Hundell, K. 1999. Bioindicator and exposure data for population based study of manganese. *Neurotoxicology* 20 (2-3), 343-354.
- Belinsky, D.L, Kuhnlein, H.V. 2000. Macronutrient, Mineral, and Fatty Acid Composition of Canada Goose (*Branta Canadensis*): An Important Traditional Food Resource of Eastern James Bay Cree of Quebec. *J. Food Comp. Anal.* 13, 101-115.
- Berti, P.R., Receveur, O., Chan, H.M., Kuhnlein, H.V. 1998. Dietary Exposure to Chemical Contaminants from Traditional Food among Adult Dene/Métis in the Western Northwest Territories, Canada. *Environ. Res.* 76, 131-142.
- Borcard, D., Legendre, P., Drapeau, P. 1992. Partially out the Spatial Component of Ecological Variation. *Ecology* 73 (3), 1045-1055.
- Braune, B., Muir, D., DeMarch, B., Gamberg, M., Poole, K., Currie, R., Dodd, M., Duschenko, W., Eamer, J., Elkin, B., Evans, M., Grundy, S., Hebert, C., Johnstone, R., Kidd, K., Koenig, B., Lockhart, L., Marshall, H., Reimer, K., Sanderson, J., Shutt, L. 1999a. Spatial and temporal trends of contaminants in Canadian Arctic freshwater and terrestrial ecosystems: a review. *Sci. Tot. Environ.* 230, 145-207.
- Braune, B.M., Malone, N.M., Elliott, J.E., Garrity, N., Hawkings, J., Hines, J., Marshall, H., Marshall, W.K., Rodrigue, J., Wakeford, B., Wayland, M., Weseloh, D.V., Whitehead, P.E. 1999b. Chemical residues in waterfowl and gamebirds harvested in Canada, 1987-95. Minister of the Environment, Canadian Wildlife Service, Ottawa.
- Braune, B.M., Outridge, P.M., Fisk, A.T., Muir, D.C.G., Helm, P.A., Hobbs, K., Hoekstra, P.F., Kuzyk, Z.A., Kwan, M., Letcher, R.J., Lockhart, W.L., Norstrom,



- R.J., Stern, G.A., Stirling, I. 2005. Persistent organic pollutants and mercury levels in marine biota of the Canadian Arctic: An overview of spatial and temporal trends. *Sci. Tot. Environ.* 351-352, 4-56.
- Carreño, J., Rivas, A., Granada, A., Lopez-Espinosa, M.J., Mariscal, M., Olea, N., Olea-Serrano, F. 2007. Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ. Res.* 103, 55-61.
- Chan, H.M., Receveur, O. 2000. Mercury in the traditional diet of indigenous peoples in Canada. *Environ. Pollut.* 110, 1-2.
- Clarkson, T.W., Magos, L., Myers, G.J. 2003. The toxicology of mercury-current exposures and clinical exposures. *N. Engl. J. Med.* 349, 1731-1737.
- Collaborative Mercury Research Network (COMERN). 2007. <http://www.unites.uqam.ca/comern/indexfr.html>. Accessed June 5, 2007.
- Covaci, A., Schepens, P. 2001. Simplified method for determination of organochlorine pollutants in human serum by solid-phase disk extraction and gas chromatography. *Chemosphere* 43, 439-447.
- DeCaprio, A.P., Johnson, G.W., Tarbell, A.M., Carpenter, D.O., Chiarenzelli, J.R., Morse, G.S., Santiago-Rivera, A.L., Schymura, M.J., Akwesasne Task Force on the Environment. 2005. Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure assessment by multivariate statistical analysis of serum congener profiles in an adult Native American population. *Environ. Res.* 98, 284-302.
- Dewailly, É., Blanchet, C., Lemieux, S., Sauvé, L., Gingras, S., Ayotte, P., Holub, B. 2001a. N-3 fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunavik. *Am. J. Clin. Nutr.* 74 (4), 464-473.
- Dewailly, É., Beuter, A., Ayotte, P., Bruneau, S., Mirault, M.É., Grey, M., Weber, J.P. 2001b. Mercury in Salluit: Effects of mercury on oxidative status and sensorimotor functions. In: Kalhok, S. (Ed.), *Synopsis of research conducted under the 2000-2001 Northern Contaminants Program*. Indian Affairs and Northern Development, Ottawa, Ontario, Canada, pp. 22-25.
- Dolbec, J., Mergler, D. 2002. Assessment of Neurotoxic Effects in a First Nation Community Exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). University of Québec in Montréal and First Nations and Inuits Health Branch, Health Canada, pp.52.

- Ebbestad, U., Gundersen, N., Torggrimsen, T. 1975. Simple Method for the Determination of Inorganic Mercury and Methylmercury in Biological Samples by Flameless Atomic Absorption. *At. Absorpt. Newsl.* 14, 142-143.
- Environnement Canada. 2002. L'effet sauterelle et le dépistage des polluants atmosphériques dangereux. [http://www.ec.gc.ca/science/sandemay/article2\\_f.html](http://www.ec.gc.ca/science/sandemay/article2_f.html). Accessed May 2, 2007.
- Evans, M.S., Muir, D., Lockhart, W.L., Stern, G., Ryan, M., Roach, P. 2005. Persistent organic pollutants and metals in the freshwater biota of the Canadian Subarctic and Arctic: An overview. *Sci. Tot. Environ.* 351-352, 94-147.
- Fisk, A.T., de Wit, C.A., Wayland, M., Kuzyk, Z.Z., Burgess, N., Letcher, R., Braune, B., Norstrom, R., Polischuk Blum, S., Sandau, C., Lie, E., Larsen, H.J.S., Utne S.J., Muir, D.C.G. 2005. An assessment of the toxicological significance of anthropogenic contaminants in Canadian arctic wildlife. *Sci. Tot. Environ.* 351-352, 57-93.
- Flaherty, C.M., Sass, G.G., Stiles, K.E. 2003. Human Mercury Toxicity and Ice Angler Fish Consumption: Are People Eating Enough to Cause Health Problems? *Risk Anal.* 23 (3), 497-504.
- Gagnon, F., Avar, D., Ayotte, P., Gingras, B., Grondin, J., Harmsen, E., Pereg, D. 2003. Groupes à risques particuliers. In: TEC & DOC (Eds), Environnement et Santé publique, Edisem, pp. 779-820.
- Gamberg, M. 1998. Contaminants in Yukon Moose and Caribou – 1997. Indian and Northern Affairs, Northern Contaminants Program, Whitehorse, Yukon, pp. 16.
- Hanrahan, L.P., Falk, C., Anderson, H.A., Draheim, L., Kanarek, M.S., Olson, J. 1999. Serum PCB and DDE levels of frequent Great Lakes sport fish consumers- first look. *The Great Lakes Consortium. Environ. Res.* 80, S26-37.
- Harris, S., Harper, B.L. 2001. Lifestyles, Diets, and Native American Exposure Factors Related to Possible Lead Exposures and Toxicity. *Environ. Res.* 86, 140-148.
- Health Canada. 2006. Le manganèse. Le sélénium. Santé de l'environnement et du milieu de travail. [http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/doc\\_sup\\_appui/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/doc_sup_appui/index_f.html). Accessed May 12, 2007.
- Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ). 2005. Répertoire des analyses du laboratoire de toxicologie. Laboratoire de toxicologie du Centre de Toxicologie du Québec, Québec, Canada, pp.61.

- Johansen, P., Muir, D., Asmund, G., Riget, F. 2004. Human exposure to contaminants in the traditional Greenland diet. *Sci. Tot. Environ.* 331, 189-206.
- Kuhnlein, H.V., Receveur, O., Chan, H.M., Loring, E. 2000. Assessment of dietary benefit/risk in Inuit communities. Centre for Indigenous Peoples' Nutrition and Environment (CINE), McGill University, Québec, Canada, pp. 444.
- Kuhnlein, H.V., Barthet, V., Farren, A., Falahi, E., Leggee, D., Receveur, O., Berti, P. 2006. Vitamins A, D, and E in Canadian Arctic traditional food and adult diets. *J. Food Comp. Anal.* 19, 495-506.
- Lawn, J., Harvey, D., Hill, F., Brulé, D. 2002. Le point sur les enquêtes nutritionnelles menées auprès de collectivités isolées du Nord canadien. *Affaires indiennes et du Nord Canadien*, Ottawa.
- LeBlanc, A., Lapointe, S., Beaudet, A., Côté, I., Dumas, P., Labrecque, F., Lamy, C., Larochelle, J., Lepage, L., Pelletier, F., Weber, J.P. 2004. Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région de Québec. Institut national de santé publique du Québec (Eds), Québec, Canada, pp. 95.
- Lepš, J., Šmilauer, P. 2003. Multivariate Analysis of ecological data using CANOCO. Cambridge University Press, UK, pp. 269.
- Lockhart, W.L., Stern, G.A., Low, G., Hendzel, M., Boila, G., Roach, P., Evans, M.S., Billeck, B.N., DeLaronde, J., Friesen, S., Kidd, K., Atkins, S., Muir, D.C.G., Stoddart, M., Stephens, S., Harbicht, S., Snowshoe, N., Grey, B., Thompson, S., DeGraff, N. 2005. A history of total mercury in edible muscle of fish from lakes in northern Canada. *Sci. Tot. Environ.* 351-352, 427-463.
- Lucotte, M., Canuel, R., Boucher de Grosbois, S., Amyot, M., Anderson, R., Arp, P., Atikessse, L., Carreau, J., Chan, H.M., Garceau, S., Mergler, D., Ritchie, C., Robertson, M.J., Vanier, C. 2005. An ecosystem approach to describe the mercury issue in Canada: from mercury sources to human health. In: Pirrone, N., Mahaffey, K.R. (Eds), *Dynamics of mercury pollution on regional and global scales: atmospheric processes and human exposures around the world*, Springer Publisher, Norwell, MA, USA, Chapter 2, pp. 25-50.
- Mergler, D., Balancer, S., Larribe, F., Panisset, M., Bowler, R., Baldwin, M., Lebel, J., Hudnell, K. 1998. Preliminary Evidence of Neurotoxicity Associated With Eating Fish From the Upper St. Lawrence River Lakes. *Neurotoxicology* 19 (4-5), 691-701.

- Muir, D., Braune, B., DeMarch, B., Norstrom, R., Wagemann, R., Lockhart, L., Hargrave, B., Bright, D., Addison, R., Payne, J., Reimer K. 1999. Spatial and temporal trends and effects of contaminants in the Canadian Arctic marine ecosystem: a review. *Sci. Tot. Environ.* 230, 83-144.
- Muir, D., Wang, X., Bright, D., Lockhart, L., Köck, G. 2005. Spatial and temporal trends of mercury and other metals in landlocked char from lakes in the Canadian Arctic archipelago. *Sci. Tot. Environ.* 351-352, 464-478.
- Receveur, O., Kuhnlein, H.V. 1998. Benefits of traditional food in Dene/Metis communities. *Int. J. Circumpolar Health* 57 (1), 219-221.
- Rhainds, M., Levallois, P., Dewailly, É., Ayotte, P. 1999. Lead, Mercury, and Organochlorine Compound Levels in Cord Blood in Québec, Canada. *Environ. Health* 54 (1), 40-47.
- Samson, C., Pretty, J. 2006. Environmental and health benefits of hunting lifestyles and diets for the Innu of Labrador. *Food Policy* 31, 528-553.
- Stevenson, A.C., Juggins, S., Birks, H.J.B., Anderson, D.S., Anderson, N.J., Battarbee, R.W., Berge, F., Davis, R.B., Flower, R.J., Haworth, E.Y., Jones, V.J., Kingston, J.C., Kreiser, A.M., Line, J.M., Munro, M.A.R., Renberg, I. 1991. The Surface Waters Acidification Project Palaeolimnology Programme: Modern Diatom/Lake-water Chemistry Data-set. ENSIS Publishing, London, pp. 86.
- Ter Braak, C.J.F. 1995. Ordination. In: Johgman, R.H.G., Ter Braak, C.J.F., Van Tongeren, O.F.R (Eds), *Data analysis in community and landscape ecology*. Cambridge University Press, pp. 91-173.
- Ter Braak, C.J.F, Šmilauer, P. 2002. CANOCO 4.5. CANOCO Reference Manual and CanoDraw for Windows User's Guide: Software for Canonical Community Ordination (version 4.5). Microcomputer Power, NY, USA, pp. 499.
- Vahter, M., Akesson, A., Lidén, C., Ceccatelli, S., Berglund, M. 2007. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ. Res.* 104 (1), 85-95.
- Van Oostdam, J., Gilman, A., Dewailly, É., Usher, P., Wheatley, B., Kuhnlein, H., Neve, S., Walker, J., Tracy, B., Feeley, M., Jerome, V., Kwavnick, B. 1999. Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: a review. *Sci. Tot. Environ.* 230, 1-82.
- Van Oostdam, J., Donaldson, S.G., Feeley, M., Arnold, D., Ayotte, P., Bondy, G., Chan, L., Dewailly, É., Furgal, C.M., Kuhnlein, H., Loring, E., Muckle, G.,

- Myles, E., Receveur, O., Tracy, B., Gill, U., Kalhok, S. 2005. Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: a review. *Sci. Tot. Environ.* 351-352, 165-246.
- Walker, B.J., Seddon, L., McMullen, E., Houseman, J., Tofflemire, K., Corriveau, A., Weber, J.-P., Mills, C., Smith, S., Van Oostadam, J. 2003. Organochlorine levels in maternal and umbilical cord blood plasma in Arctic Canada. *Sci. Tot. Environ.* 302, 27-52.
- Walker, B.J., Houseman, J., Seddon, L., McMullen, E., Tofflemire K., Mills, C., Corriveau, A., Weber, J.-P., LeBlanc, A., Walker, M., Donaldson, S.D., Van Oostdam, J.V. 2007. Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, lead, cadmium, and essential trace elements in Arctic Canada. *Environ. Res.* In Press.
- Wheatley, M.A. 1996. The Importance of Social and Cultural Effects of Mercury on Aboriginal Peoples. *Neurotoxicology* 17 (1), 251-256.
- Wheatley, B., Paradis, S. 1996. Balancing Human Exposure, Risk and Reality: Questions Raised by the Canadian Aboriginal Methylmercury Program. *Neurotoxicology* 17 (1), 241-249.
- Wheatley, B., Wheatley, M.A. 2000. Methylmercury and the health of indigenous people: a risk management challenge for physical and social sciences and for public health policy. *Sci. Tot. Environ.* 259, 23-29.
- World Health Organization (WHO). 2003. Polychlorinated Biphenyls: Human Health Aspects. International Concise Chemical Assessment Document 55, Geneva, Switzerland. International Programme of Chemical Safety.



## CHAPITRE IV

### ARTICLE 2

#### AGE DIFFERENCES IN THE EFFECTS OF ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS ON THYROID HORMONE AND PROLACTIN LEVELS IN AN INNU COMMUNITY OF LABRADOR

Mélissa St-Jean<sup>1</sup>, Sylvie Boucher de Grosbois<sup>1</sup>, Laura Atikessé<sup>1</sup>, Serge Paquet<sup>2</sup>,  
Nadia Abdelouahab<sup>1</sup>, Mary Pia Benuen<sup>3</sup> and Basile Penashue<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Centre de recherche interdisciplinaire sur la biologie, la santé, la société et l'environnement (CINBIOSE),

<sup>2</sup>Centre de recherche en géochimie isotopique et en géochronologie (GÉOTOP-UQAM-McGill), <sup>3</sup>Sheshatshiu Innu First Nation.

To whom correspondence should be addressed:

Mélissa St-Jean or Sylvie Boucher de Grosbois

Université du Québec à Montréal

CINBIOSE (SB-1980)

Case postale 8888, Succursale Centre-ville

Montréal (Québec), Canada

H3C 3P8

Tel.: + 1-514-987- 3000 – 4673

Fax: 1-514-987-3915, 1-514-987-6183

E-mail address: st-jean.melissa@courrier.uqam.ca/ de\_grosbois.sylvie@uqam.ca

L'article sera soumis à la revue *Environmental Health Perspectives* en septembre 2007.

## RÉSUMÉ

Les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans plusieurs fonctions du corps. Par exemple, elles stimulent le développement fœtal des systèmes nerveux et osseux, le métabolisme basal et la lactation, régulée par la prolactine (PRL). La PRL, principalement inhibée par la dopamine, sert d'indicateur indirect de l'activité dopaminergique. Ces hormones peuvent être affectées par des polluants comme les métaux, les biphényles polychlorés (BPCs) et les pesticides organochlorés (POCs). Les Innus sont des consommateurs de nourriture traditionnelle pouvant contenir de tels polluants. L'objectif de cette étude est de caractériser les effets du mercure (Hg), du cadmium (Cd), du plomb (Pb), des BPCs et des POCs sur la thyroxine totale ( $T_4T$ ), la triiodothyronine totale ( $T_3T$ ), la thyrotropine (TSH) et la PRL et ce, en relation avec le style de vie. Pour ce faire, une étude transversale a été réalisée ( $n=142$ ). Des questionnaires socio-démographique et médical ont été administrés et des échantillons de sang ont été récoltés. Les échantillons ont été analysés par des essais radioimmunologiques (hormones), des méthodes enzymatiques (lipides totaux), le Centre de Toxicologie du Québec (métaux) et par chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (POPs). Les relations entre les hormones et les contaminants, ajustées pour certaines données socio-démographiques, ont été analysées séparément pour les participants de moins et de plus de 40 ans par des modèles de régressions linéaires multiples. Les plus jeunes participants ont présenté des relations inverses significatives avec la PRL (Cd, BPC 170 et HCB) et la  $T_4T$  (BPC 156), ainsi que des relations significatives positives avec la PRL (a-HCH). Les participants plus âgés (40-85 ans) ont obtenu des relations inverses significatives avec la  $T_4T$  (BPC 101 et HCB) et la  $T_3T$  (Cd), de même que des relations positives significatives avec la PRL (heptachlor) et la  $T_4T$  (BPC 187). Les résultats démontrent que les faibles niveaux de contaminants environnementaux présents dans le sang des Innus peuvent affecter leurs hormones.

**Mots clés :** Innus, thyroxine, triiodothyronine, thyrotropine, PRL, métaux, biphényles polychlorés et pesticides organochlorés

## ABSTRACT

Thyroid hormones influence several body functions. For instance, they stimulate nervous and osseous systems foetal development, basal metabolism and lactation, regulated by prolactin (PRL). PRL, mainly inhibited by dopamine, has been used as an indirect dopaminergic activity indicator. These hormones can be affected by pollutants including metals, polychlorinated biphenyls (PCBs) and organochlorine pesticides (OCPs). Innu are consumers of traditional food in which such pollutants have been detected. The aim of this study is to characterize the effects of mercury (Hg), cadmium (Cd), lead (Pb), PCBs and OCPs on total thyroxin (TT<sub>4</sub>), total triiodothyronine (TT<sub>3</sub>), thyrotropin (TSH) and PRL in relation to lifestyle. A cross-sectional study was conducted (n=142). Socio-demographic and medical questionnaires were administered and blood samples were collected. Samples were analysed by radioimmunoassay (hormones), enzymatic methods (total lipids), cold vapour manual technique (Hg), inductively coupled plasma mass spectrometry (Cd, Pb and Se) and gas chromatography coupled mass spectrometry (PCBs and OCPs). Relationships between hormones and pollutants, adjusted for socio-demographics data, were analysed for younger (less than 40 years) and older participants (40 years and over) separately using multiple regression models. For younger participants, inverse significant relationships with PRL (Cd, PCB 170 and hexachlorobenzene) and TT<sub>4</sub> (PCB 156) and positive significant relationships with PRL (alpha-hexachlorohexane) were found. For older participants, inverse significant relationships with TT<sub>4</sub> (PCB 101 and hexachlorobenzene) and TT<sub>3</sub> (Cd) and positive significant relationships with PRL (heptachlor) and TT<sub>4</sub> (PCB 187) were established. Results indicated that low environmental pollutant levels in Innu blood affect their hormone levels.

**Key words:** Innu, thyroxin, triiodothyronine, thyrotropin, prolactin, metals, biphenyls polychlorinated, organochlorine pesticides

## INTRODUCTION

Thyroid hormones (THs) influence a large number of body functions. For instance, they are fundamental for nervous and osseous systems foetal development and stimulate glucose oxidation, growth, basal metabolism and lactation, essentially regulated by prolactin (PRL) (Le Manuel Merck, 2000; Cooke et al., 2004). PRL is mainly inhibited by dopamine (DA), an essential neurotransmitter for cognition, coordination and memorisation, and hence, is used as an indirect dopaminergic activity indicator. These important hormones and neurotransmitter can be affected by different contaminants such as metals and endocrine disruptors leading to early health changes (WHO, 2003; review, Boas et al., 2006). Indeed, there is evidence that subtle thyroid status impairments can affect mood, behaviour and cognitive function (Sher, 2001).

Several studies on laboratory animals, wildlife and human and reviews indicated that mercury (Hg), cadmium (Cd), lead (Pb), polychlorinated biphenyls (PCBs) and organochlorine pesticides (OCPs) may disrupt thyroid homeostasis (Brucker-Davis, 1998; Langer, 1998, 2005; Watanabe et al., 1999; Ellingsen et al., 2000; Boas et al., 2006). Furthermore, animal, occupational and pregnant women studies have shown that metal and PCB exposures can also impair PRL metabolism probably by disturbing DA pathway (Mutti et al., 1996; Mutti and Smargiassi, 1998; Smargiassi and Mutti, 1999;; López et al., 2000; Lucchini et al., 2000; Seegal, 2004; Takser et al., 2005a; de Burbure et al., 2006; Kim et al., 2007). However, few studies have been conducted with human communities, especially with Indigenous people, and little is known about the chronically low-level exposure effects on hormonal homeostasis (Brucker-Davis, 1998; Hagmar, 2003). Moreover, the socio-demographic variables which can have a marked influence on blood contaminant patterns and endocrine functions received few attentions, if they were documented (Hagmar, 2003). Indeed, only some studies examined the effects of pollutants on hormones for women and



men as well as for different age groups even though studies showed that the absorption, distribution, elimination and health effects of pollutants varied amongst gender (Vahter, 2007) and that substantial changes in endocrine functions were associated with ageing (Chakraborti et al., 1999).

Several studies and reviews have demonstrated the presence of pollutants in fish and wildlife, especially in traditional food of Arctic Indigenous people, over the last 40 years (Braune et al., 1999a, 1999b, 2005; Muir et al., 1999; Kuhnlein et al., 2000; Johansen et al., 2004; Evans et al., 2005; Fisk et al., 2005; Lockhart et al., 2005). Environmental contaminant exposures through diet, pregnancy and breast milk have raised many questions regarding the potential effects of pollutants on human health (Vallack et al., 1998; Van Oostdam et al., 1999, 2005; Dewailly et al., 2001; Dolbec and Mergler, 2002; Flaherty et al., 2003; Panisset et al., 2003; Walker et al., 2003; 2007; WHO, et al., 2003).

Innu of Sheshatshiu (Labrador, Canada) rely on traditional food for subsistence and to perpetuate traditional values (Samson and Pretty, 2006). Their traditional diet, mainly based on fish, game and berries, can contain pollutants potentially harmful for their health. Although the exact food contamination profile for the Innu is unknown, studies have shown, in some case, high levels of Hg in the fish that they consumed (Lucotte et al., 2005) and POPs in game (unpublished data of Veterinarian College of Prince Edward Island).

Traditional food is nutritive and integrates social, cultural, traditional, spiritual and economical fundamental aspects for the Aboriginal communities (Wheatley, 1996; Wheatley and Paradis, 1996; Receveur and Kuhnlein, 1998; Van Oostdam et al., 1999, 2005; Kuhnlein et al., 2000, 2006; Lawn et al., 2002; Samson and Pretty, 2006). Given the importance of traditional food for the Innu Nation, the major role of



THs and PRL in regulating body functions and the known impacts of pollutants on these hormones, we investigated the relationships between blood hormones and contaminants for participants younger and older than 40 years separately. The aim of this study was to document and characterize the effects of metals (Hg, Cd and Pb), OCPs and PCBs on total thyroxin (TT<sub>4</sub>), total triiodothyronine (TT<sub>3</sub>), thyrotropin (TSH) and PRL hormones in relation to socio-demographic variables (age, gender, smoking habits, alcohol and drugs consumption and medications).

## MATERIALS AND METHODS

### *Study design*

In 2002, an agreement was ratified between Innu Nation and the University of Québec in Montréal (UQÀM) that follows the requirements of the Principles of Research set up by the Assembly of First Nations of Québec and Labrador (APNQL, 2005) as well as the deontological and ethical rules laid down by the University. An epidemiologic cross-sectional study using an ecosystem approach was conducted at Sheshatshiu in summer 2003 (Forget and Lebel, 2003; Lebel, 2003). This research was carried out within the Collaborative Mercury Research Network (COMERN, 2007) and in collaboration with Innu co-researchers, Innu Nation and Health Services.

### *Population*

Located in Newfoundland and Labrador province (Canada), Sheshatshiu (53°19'N, 60°25'W) is an Innu community of 1200 people among which half are younger than 18 years old. Based on the census conducted by Voisey's Bay Nickel Company, a non probabilistic sample, representative of the community age structure according to gender, was constituted. Recruitment of participants was done through community workshop and radio announcements. Inclusion criteria were to be older than 18 years, to reside in Sheshatshiu and to give signed consent. Among the 162 participants, 19 were excluded post hoc due to occupational exposure (n=2), for missing data (n=2), pregnancy (n=2), illness (n=1), breastfeeding (n=1), taking oestro-progestative hormones (n=10) and TH medication (n=2). The final sample size was consisted of 142 participants.

### *Questionnaires*

The socio-demographic profile was documented through several questions including age, gender, schooling, work history, dental amalgam, smoking habits, drugs and alcohol consumption. The number of grams of marijuana (4 joints = 1 g) and alcohol consumed [1 standard consummation = 13.5 g (Toxquebec, 2006)] were calculated, based upon self reported information from the questionnaire. In addition, a medical questionnaire (weight, height, medication and disease) was also administered and body mass index (BMI) which is  $\text{weight/height}^2$  ( $\text{kg/m}^2$ ) was calculated. These questionnaires were respectively administrated by co-researchers and a nurse. The interviews were done in English and if necessary, were traduced in Innu-aimun by co-researchers. The content validity of the questionnaires was previously evaluated with six community members.

### *Blood sampling and analyses*

Blood samples were collected by a nurse by venipuncture into 6 ml (metals), 10 ml (PCBs and OCPs) and 10 ml (hormones) heparinized Becton Dickinson Vacutainer® tubes with lavender caps (BD7863) and into 10 ml (total lipids) red cap tubes without anticoagulant. Blood PCB and OCP samples were centrifuged for 10 minutes at 3000 RPM. Plasma was transferred into 7 ml vials with Teflon-lined screw caps (Supelco#2-7341). Total lipid samples were centrifuged for 20 minutes at 3000 RPM. Serum was transferred into 2 ml screw-top storage tubes (INSPQ, 2005). All blood samples were kept frozen at  $-20^{\circ}\text{C}$  until analysed.

Blood hormones ( $\text{TT}_3$ ,  $\text{TT}_4$ , TSH and PRL) were quantified by radioimmunoassay at the environmental toxicology research center, TOXEN, at UQÀM (Québec, Canada) (Forest et al., 1998; Yalow and Berson, 1960). Total and free cholesterol, triglycerides and phospholipids were analysed by enzymatic methods on the Technicon automatic analyzer (model RA-500, Cranesville, PA, USA) at the

Research Center for lipid diseases at the Hospital Center of Laval University (Québec, Canada) (Moorjani et al., 1987). The plasma total lipids were then calculated [ $1.677 \text{ (total cholesterol - free cholesterol) + free cholesterol + triglycerides + phospholipids}$  (Phillips et al., 1989)].

Blood metals [total Hg (THg), inorganic Hg (IHg), Cd, selenium (Se) and Pb] were analysed at the Toxicology Center of Québec of the Québec Institute for Public Health (CTQ-INSPQ) (Québec, Canada). Blood THg and IHg were assessed by cold vapour manual technique with a  $0.4 \mu\text{g/L}$  detection limit (DL) (Ebbestadt et al., 1975). Blood Cd, Pb and Se were analysed by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) with respectively 0.1; 2.1 and  $8 \mu\text{g/L}$  DL (LeBlanc et al., 2004). CTQ is accredited ISO 17025 and participates in International Inter-calibration Programs that ensured analytical quality control for all analyses. Organic Hg (MeHg) which is the difference between THg and IHg was also calculated.

Blood PCB (PCBs 28-31, 52, 74, 99, 101, 105, 118, 128, 138-158, 149, 153, 156, 170, 180, 183 and 187) and OCP [ $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -hexachlorohexane ( $\alpha$ -HCH,  $\beta$ -HCH and  $\gamma$ -HCH), hexachlorobenzene (HCB), pentachlorobenzene,  $p,p'$ -dichloro-dipenyldichloroethane ( $p,p'$ -DDD),  $p,p'$ -dichlorodiphenylethylene ( $p,p'$ -DDE),  $p,p'$ -dichlorodiphenyltrichloroethane ( $p,p'$ -DDT), *cis*- and *trans*-chlordane, *cis*- and *trans*-nonachlor, heptachlor, heptachlor epoxide, oxychlordane, photomirex and mirex] samples were analysed by solid-phase disk extraction and gas chromatography coupled mass spectrometry (Varian Saturn Walnut Creek, CA), described by Covaci and Schepens (2001), at the Centre for Indigenous People's Nutrition and Environment at McGill University (Québec, Canada). The DL were  $0.004 \mu\text{g/L}$  for PCB 28-31;  $0.002 \mu\text{g/L}$  for PCBs 52, 74, 99, 101, 105, 118, 128, 138-158, 149, 153, 156, 180, 183 and 187;  $0.0006 \mu\text{g/L}$  for PCB 170,

pentachlorobenzene, heptachlor epoxide and *trans*-nonachlor; 0.0004 µg/L for HCB, b-HCH, *trans*-chlordane and p,p'-DDT; 0.0002 µg/L for a-HCH, g-HCH and p,p'-DDE; 0.0008 µg/L for heptachlor, *cis*-chlordane, *cis*-nonachlor and p,p'-DDD and; 0.002 µg/L for mirex, photomirex and oxychlordane. Accuracy and precision routine checks were performed using National Institute of Standards and Technology (Gaithersburg, MD, USA) reference materials (1589a PCBs, Pesticides and Dioxins/Furans in Human Serum). Undetected values were assigned ½ DL. Also, Aroclor 1260 (A1260) was calculated [(PCB 138-158 + PCB 153)\*5.2 (Walker et al., 2003)].

#### *Statistical analysis*

Prior to the analyses, some PCBs and OCPs were summed together [no coplanar congeners (PCBs 138-158, 153 and 180), mono-*ortho* coplanar congeners (PCBs 105, 118 and 156), dioxin-like congeners (PCBs 105, 118, 128, 138 and 170), 16 PCBs, HCH (a-HCH, b-HCH and g-HCH), chlordanes (oxychlordane, *cis*- and *trans*-chlordane, *cis*- and *trans*-nonachlor, heptachlor and heptachlor epoxide), DDT (p,p'-DDE, p,p'-DDT and p,p'-DDD) and 17 OCPs]. Descriptive statistics were performed to characterise socio-demographic profile, blood hormone and exposure levels for younger (18-39 years) and older (40 years and over) participants separately. Comparisons between younger and older participants were performed using Wilcoxon tests. The log-normally distributed data were log transformed in order to use parametric tests in further analyses. For each age group, contaminants having a percentage of detection lower than 30% in blood samples were categorised as ordinal data (detected/undetected).

Since blood contaminant patterns and socio-demographic profile, especially prescribed medications, smoking habits, alcohol and drugs consumption, varied according to age in this sample, all further analyses were performed for younger and



older participants separately. For each age group, associations between variables of interest were assessed using Spearman correlation coefficients. For both age groups, number of cigarettes smoked per day was highly correlated with blood Cd levels and was excluded in further regression models for Cd. Moreover, several contaminants, especially PCBs and OCPs, were highly correlated and hence, were individually analysed in further analyses. To identify significant potential cofactors, relationships between each hormone and socio-demographic variables (gender, age, BMI, total lipids, number of cigarettes smoked per day, grams of alcohol and drugs consumed per week and medications) were investigated using stepwise multiple linear regression mixed models. Socio-demographic variables were kept for further multivariate analyses when reaching the level of  $p \leq 0.05$ . The relationships between one hormone and one contaminant, adjusted for socio-demographic variables, were evaluated using multiple linear regression models. All models were adjusted for gender and the number of cigarettes smoked per day, given their documented importance on hormones (Knudsen et al., 2002; Goyer and Clarkson, 2001; Ellingsen et al., 2003), and for socio-demographic variables considered as having a significant contribution according to the stepwise procedure. Otherwise, since THs and TSH depend on selenoenzymes (Köhrle, 2000; Rayman, 2000) and given that POPs are accumulated into lipid tissues (WHO, 2003), the models including THs and TSH were adjusted for blood Se levels, while all models for POP were adjusted for blood total lipids. Results were considered statistically significant for a value of  $p \leq 0.05$ . All statistical analyses were performed using JMP 5.1 (SAS Institute Inc., 2003).

## RESULTS

Socio-demographic characteristics of the study participants according to age group are presented in Table 1. The sample comprised 78 participants younger than 40 years (39 women and 39 men) and 64 participants aged 40 years and over (40 women and 24 men). Mean age for younger and older participants were respectively  $28 \pm 7$  years (range: 18-39 years) and  $53 \pm 11$  years (range: 40-85 years). Younger participants were mainly smokers (95%) and reported smoking a mean of  $11 \pm 9$  cigarettes per day, while older participants (65%) reported smoking an average of  $11 \pm 10$  cigarettes per day. The average consumption of alcohol and drugs was higher for younger participants ( $147 \pm 168$  g alcohol/week and  $2 \pm 9$  g marijuana/week) than for older participants ( $135 \pm 199$  g alcohol/week and  $0 \pm 1$  g marijuana/week). Also, drugs consumption, education level, BMI, total lipids and number of dental amalgam were significantly different between the two age categories. Finally, the most common reported prescribed medications (data not shown) were for diabetes (5 younger and 18 older participants), for cardiovascular disease (1 younger and 7 older participants), for high blood pressure (1 younger and 19 older participants), non-steroidal anti-inflammation (10 younger and 18 older participants), antilipemic (2 younger and 10 older participants), antipsychotic (4 younger participants) and diuretic (5 older participants).

Serum hormone levels by age group are shown in Table 2. For younger participants, blood THs ranged from 0.4 to 4.4  $\mu\text{g/L}$  for  $\text{TT}_3$  (mean:  $1.2 \pm 0.5$   $\mu\text{g/L}$ ) and from 61.4 to 144.1  $\mu\text{g/L}$  for  $\text{TT}_4$  (mean:  $89.1 \pm 15.8$   $\mu\text{g/L}$ ), whereas for older participants, THs ranged from 0.4 to 2.0  $\mu\text{g/L}$  for  $\text{TT}_3$  (mean:  $1.1 \pm 0.3$   $\mu\text{g/L}$ ) and from 48.3 to 135.2  $\mu\text{g/L}$  for  $\text{TT}_4$  (mean:  $87.3 \pm 19.3$   $\mu\text{g/L}$ ). Blood TSH range was for younger and older participants respectively 0.2-3.0 mIU/L (mean:  $1.0 \pm 0.5$  mIU/L) and 0.2-15.1 mIU/L (mean:  $1.6 \pm 2.0$  mIU/L). Finally, the blood PRL range was 1.4-

44.6  $\mu\text{g/L}$  (mean:  $10.3 \pm 6.7 \mu\text{g/L}$ ) for younger participants and 1.9-22.5  $\mu\text{g/L}$  (mean:  $8.9 \pm 4.3 \mu\text{g/L}$ ) for older participants. Only TSH levels showed significant differences by age group.

**Table 1** Socio-demographic characteristics of the study participants by age group

Characteristics	Younger participants (18-39 years)				Older participants (40 years and over)			
	n	Mean $\pm$ SD	Med.	Range	n	Mean $\pm$ SD	Med.	Range
Age (yrs)*	78	$28 \pm 7$	28	18-39	64	$53 \pm 11$	50	40-85
Women	39				40			
Men	39				24			
Smoking habits (Cig./day)	77	$11 \pm 9$	10	0-40	63	$11 \pm 10$	10	0-40
Non smokers	7				22			
Smokers	70				41			
Alcohol consumption (g/week)	77	$147 \pm 168$	108	0-635	64	$135 \pm 199$	0	0-648
Non drinking	33				36			
Drinks	44				28			
<sup>1</sup> Drugs consumption (g/week) *	78	$2 \pm 9$	0	0-56	60	$0 \pm 1$	0	0-8
Non consumers	42				50			
Consumers	36				10			
Education (yrs) *	78	$10 \pm 2$	10	0-14	60	$8 \pm 4$	9	0-17
BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) *	77	$28 \pm 6$	26	18-47	63	$30 \pm 6$	30	19-42
Total lipids (g/L) *	78	$6 \pm 2$	5	3-13	64	$6 \pm 2$	6	4-13
Dental amalgam (N) *	78	$2 \pm 3$	1	0-15	62	$1 \pm 2$	0	0-8

BMI: body mass index (weight/ height<sup>2</sup>); Med.: median; <sup>1</sup>Principally marijuana; \*Characteristics significantly different ( $p < 0.05$ ) by age group using Wilcoxon tests.

**Table 2** Serum TSH, TT<sub>3</sub>, TT<sub>4</sub> and PRL levels by age group

Hormones	Younger participants					Older participants				
	n	Mean $\pm$ SD	Med.	Min.	Max.	n	Mean $\pm$ SD	Med.	Min.	Max.
TSH * (mIU/L)	78	1.0 $\pm$ 0.5	0.8	0.2	3.0	64	1.6 $\pm$ 2.0	1.1	0.2	15.1
T T <sub>3</sub> ( $\mu$ g/L)	78	1.2 $\pm$ 0.5	1.1	0.4	4.4	64	1.1 $\pm$ 0.3	1.0	0.4	2.0
T T <sub>4</sub> ( $\mu$ g/L)	78	89.1 $\pm$ 15.8	87.4	61.4	144.1	64	87.3 $\pm$ 19.3	88.2	48.3	135.2
PRL ( $\mu$ g/L)	78	10.3 $\pm$ 6.7	8.8	1.4	44.6	64	8.9 $\pm$ 4.3	8.0	1.9	22.5

Med.: median; mIU: milli-international unit; TSH: thyrotropin; TT<sub>3</sub>: total triiodothyronine; TT<sub>4</sub>: total thyroxine; PRL: prolactin; \*Hormone levels significantly different ( $p < 0.05$ ) by age group using Wilcoxon tests.

Blood metal, PCB and OCP levels according to age group are listed in Table 3, 4 and 5. The range of toxic metals such as THg, IHg, MeHg and Pb were respectively 0.2-11.5; 0.2-2.0; 0.0-10.8 and 5.7-70.0  $\mu$ g/L for younger participants and 0.2-20.7; 0.2-2.6; 0.0-18.1 and 7.2-95.0  $\mu$ g/L for older participants. Blood Cd levels were significantly higher for participants who reported smoking compared to non smokers (mean for younger participants:  $4.8 \pm 2.1$  vs  $1.0 \pm 1.0$   $\mu$ g/L and for older participants:  $4.5 \pm 2.0$  vs  $0.7 \pm 0.4$   $\mu$ g/L). Otherwise, blood Se, an essential element, varied from 148 to 272  $\mu$ g/L for younger participants and from 152 to 252  $\mu$ g/L for older participants. Finally, blood Cd, THg, IHg, MeHg and Pb levels showed significant differences by age group.

For both age categories, PCB 153 (younger and older participants mean:  $0.53 \pm 0.73$  and  $1.58 \pm 1.30$   $\mu$ g/L respectively) and PCB 138-158 (younger and older participants mean:  $0.15 \pm 0.15$  and  $0.34 \pm 0.22$   $\mu$ g/L respectively) were the congeners the most often detected in blood (between 65 to 95%), whereas PCB 101 (younger and older participants mean:  $0.01 \pm 0.03$  and  $0.01 \pm 0.002$   $\mu$ g/L respectively) and

PCB 170 (younger and older participants mean:  $0.01 \pm 0.05$  and  $0.02 \pm 0.07$   $\mu\text{g/L}$  respectively) were the less (between 5 to 6%). Otherwise, p,p'-DDE (younger and older participants mean:  $1.04 \pm 0.76$  and  $3.81 \pm 2.91$   $\mu\text{g/L}$  respectively) and p,p'-DDT (younger and older participants mean:  $0.62 \pm 0.59$  and  $0.78 \pm 0.64$   $\mu\text{g/L}$  respectively) were the top two OCPs detected in blood (between 87 to 99%), while *cis*-nonachlor for younger participants (5%) (mean:  $0.01 \pm 0.03$   $\mu\text{g/L}$ ) and pentachlorobenzene for older participants (6%) (mean:  $0.01 \pm 0.02$   $\mu\text{g/L}$ ) were the less. For younger and older participants, the maximum PCB and OCP values were for PCB 153 (4.85 and 5.17  $\mu\text{g/L}$  respectively) and for p,p'-DDE (3.08 and 12.49  $\mu\text{g/L}$  respectively). Finally, blood PCBs 74, 99, 105, 118, 138-158, 153, 180, 183 and 187, A1260, dioxin-like, no coplanar and mono-*ortho* coplanar congeners, 16 PCBs, HCB, *cis*-nonachlor, p,p'-DDE, p,p'-DDT and 17 OCP levels were significantly different by age group.

**Table 3** Serum metal levels by age group

Metals ( $\mu\text{g/L}$ )	Younger participants					Older participants				
	% <sup>1</sup>	Mean $\pm$ SD	Med.	Min.	Max.	% <sup>1</sup>	Mean $\pm$ SD	Med.	Min.	Max.
Cd * <sup>†</sup>										
Non smokers	100	$1.0 \pm 1.0$	0.7	0.2	2.8	100	$0.7 \pm 0.4$	0.6	0.2	1.4
Smokers	100	$4.8 \pm 2.1$	4.6	1.1	11.9	100	$4.5 \pm 2.0$	4.2	1.4	10.8
THg *	74	$1.5 \pm 1.8$	1.1	nd	11.5	95	$5.3 \pm 4.7$	4.0	nd	20.7
IHg *	26	$0.3 \pm 0.2$	0.2	nd	2.0	56	$0.8 \pm 0.7$	0.7	nd	2.6
MeHg *	--	$1.2 \pm 1.7$	0.8	0.0	10.8	--	$4.5 \pm 4.1$	3.5	0.0	18.1
Pb *	100	$23.1 \pm 13.4$	20.6	5.7	70.0	100	$36.1 \pm 20.4$	31.0	7.2	95.0
Se	100	$188.6 \pm 21.8$	189.0	148.0	272.0	100	$191.3 \pm 22.2$	189.0	152.0	252.0

nd: non detectable values were assigned  $\frac{1}{2}$  DL; Med.: median; <sup>1</sup>Percentage of contaminants detected in blood samples; \*Metal levels significantly different ( $p < 0.05$ ) by age group using Wilcoxon tests; <sup>†</sup>Cadmium levels significantly different ( $p < 0.05$ ) between smokers and non smokers using Wilcoxon tests.



Probability values,  $\beta$ -estimate and model  $R^2$  (%) from multiple linear regression mixed models including blood hormone levels and socio-demographic variables in relation to plasma pollutant levels, stratified by age group, are presented in Table 6. For younger participants, inverse significant relationships with  $\log$ PRL (Cd, HCB and PCB 170) and  $\log$ TT<sub>4</sub> (PCB 156) were found, while positive significant relationships with  $\log$ PRL (a-HCH) were observed. Also, positive trends, although not significant ( $p < 0.10$ ), were detected between  $\log$ PRL, *cis*-chlordanes and mirex. For older participants, inverse significant relationships with  $\log$ TT<sub>4</sub> (HCB and PCB 101) and  $\log$ TT<sub>3</sub> (Cd) and positive significant relationships with  $\log$ PRL (heptachlor) and  $\log$ TT<sub>4</sub> (PCB 187) were found. Moreover, positive trends ( $p < 0.10$ ) with  $\log$ PRL (PCB 170, a-HCH, b-HCH and Chlordanes) as well as negative trends ( $p < 0.10$ ) with  $\log$ TT<sub>4</sub> [PCB 74 ( $p = 0.0528$ ), PCB 183 and heptachlor epoxide] were also identified. Otherwise, although  $\log$ TT<sub>3</sub> and  $\log$ TSH were analysed with all pollutants, no significant relationships were revealed either for younger or older participants, with the exception of  $\log$ TT<sub>3</sub> and Cd for older participants.

Table 4 Serum PCB levels by age group

PCBs ( $\mu\text{g/L}$ )	Younger participants					Older participants				
	% <sup>1</sup>	Mean $\pm$ SD	Med.	Min.	Max.	% <sup>1</sup>	Mean $\pm$ SD	Med.	Min.	Max.
28-31	35	0.07 $\pm$ 0.12	0.002	nd	0.48	45	0.11 $\pm$ 0.18	0.002	nd	0.89
52	46	0.07 $\pm$ 0.10	0.001	nd	0.51	44	0.06 $\pm$ 0.10	0.001	nd	0.39
74*	50	0.10 $\pm$ 0.13	0.01	nd	0.58	75	0.19 $\pm$ 0.22	0.12	nd	0.82
99*	23	0.03 $\pm$ 0.08	0.001	nd	0.44	58	0.11 $\pm$ 0.15	0.05	nd	0.66
101	5	0.01 $\pm$ 0.03	0.001	nd	0.20	6	0.01 $\pm$ 0.02	0.001	nd	0.13
105*	12	0.05 $\pm$ 0.15	0.001	nd	1.00	33	0.13 $\pm$ 0.22	0.001	nd	0.90
118*	37	0.09 $\pm$ 0.15	0.001	nd	0.70	66	0.20 $\pm$ 0.21	0.14	nd	0.80
128	42	0.08 $\pm$ 0.12	0.001	nd	0.50	31	0.06 $\pm$ 0.14	0.001	nd	0.90
138-158*	65	0.15 $\pm$ 0.15	0.10	nd	0.63	94	0.34 $\pm$ 0.22	0.35	nd	0.89
149	9	0.02 $\pm$ 0.06	0.001	nd	0.33	14	0.03 $\pm$ 0.11	0.001	nd	0.64
153*	82	0.53 $\pm$ 0.73	0.29	nd	4.85	95	1.58 $\pm$ 1.30	1.35	nd	5.17
156	19	0.06 $\pm$ 0.12	0.001	nd	0.59	27	0.06 $\pm$ 0.13	0.001	nd	0.62
170	5	0.01 $\pm$ 0.05	0.0003	nd	0.37	9	0.02 $\pm$ 0.07	0.000	nd	0.37
							3			
180*	15	0.04 $\pm$ 0.11	0.001	nd	0.66	69	0.23 $\pm$ 0.23	0.18	nd	0.80
183*	8	0.01 $\pm$ 0.03	0.001	nd	0.26	22	0.04 $\pm$ 0.11	0.001	nd	0.66
187*	23	0.42 $\pm$ 0.10	0.001	nd	0.50	59	0.18 $\pm$ 0.22	0.10	nd	0.89
A1260*	92	3.53 $\pm$ 3.98	2.12	0.01	25.23	98	10.01 $\pm$ 7.20	9.38	0.01	29.54
Diox.*	--	0.37 $\pm$ 0.33	0.31	0.004	1.51	--	0.75 $\pm$ 0.56	0.63	0.004	2.92
Noc.*	--	0.71 $\pm$ 0.82	0.49	0.003	5.51	--	2.15 $\pm$ 1.46	2.16	0.003	5.89
Mon.*	--	0.19 $\pm$ 0.28	0.07	0.003	1.17	--	0.39 $\pm$ 0.41	0.24	0.003	1.58
$\Sigma$ PCBs*	--	1.34 $\pm$ 1.06	1.06	0.11	6.84	--	3.34 $\pm$ 2.06	3.13	0.11	8.09

<sup>1</sup>Percentage of contaminants detected in blood samples; \*PCB levels significantly different ( $p < 0.05$ ) by age group using Wilcoxon tests. Diox.: Dioxin-like congeners; Med.: median; Mon.: Mono-*ortho* coplanar congeners; Noc.: No coplanar congeners; nd: non detectable values were assigned  $\frac{1}{2}$  DL; A1260: Aroclor 1260.

Table 5 Serum OCP levels by age group

OCPs ( $\mu\text{g/L}$ )	Younger participants					Older participants				
	% <sup>1</sup>	Mean $\pm$ SD	Med.	Min.	Max.	% <sup>1</sup>	Mean $\pm$ SD	Med.	Min.	Max.
Pent.	10	0.01 $\pm$ 0.04	0.0003	nd	0.26	6	0.01 $\pm$ 0.02	0.0003	nd	0.13
HCB *	36	0.05 $\pm$ 0.08	0.0002	nd	0.43	58	0.12 $\pm$ 0.16	0.07	nd	0.76
a-	22	0.03 $\pm$ 0.08	0.0001	nd	0.42	22	0.03 $\pm$ 0.06	0.0001	nd	0.29
HCH										
b-HCH	24	0.08 $\pm$ 0.17	0.0002	nd	0.89	23	0.09 $\pm$ 0.20	0.0002	nd	0.99
g-HCH	17	0.06 $\pm$ 0.17	0.0001	nd	0.83	27	0.10 $\pm$ 0.22	0.0001	nd	1.0
$\Sigma$ HCH	--	0.17 $\pm$ 0.27	0.0004	0.0004	1.23	--	0.22 $\pm$ 0.34	0.02	0.0004	1.67
Hep.	35	0.09 $\pm$ 0.17	0.0004	nd	0.82	38	0.14 $\pm$ 0.29	0.0004	nd	1.42
Hep. epo.	24	0.04 $\pm$ 0.08	0.0003	nd	0.44	13	0.02 $\pm$ 0.07	0.0003	nd	0.46
Oxy.	22	0.06 $\pm$ 0.14	0.001	nd	0.64	20	0.04 $\pm$ 0.10	0.001	nd	0.53
Tr.Ch.	17	0.03 $\pm$ 0.08	0.0002	nd	0.44	13	0.04 $\pm$ 0.14	0.0002	nd	0.91
Cs.Ch	18	0.02 $\pm$ 0.05	0.0004	nd	0.24	20	0.04 $\pm$ 0.12	0.0004	nd	0.76
Tr.No	39	0.07 $\pm$ 0.14	0.0003	nd	0.72	48	0.15 $\pm$ 0.23	0.0003	nd	1.01
Cs.No*	5	0.01 $\pm$ 0.03	0.0004	nd	0.21	19	0.05 $\pm$ 0.16	0.0004	nd	1.15
$\Sigma$ Chl.	--	0.31 $\pm$ 0.34	0.21	0.003	1.67	--	0.48 $\pm$ 0.73	0.27	0.003	3.96
DDE*	99	1.04 $\pm$ 0.76	0.75	nd	3.08	97	3.81 $\pm$ 2.91	3.31	nd	12.49
DDT	87	0.62 $\pm$ 0.59	0.44	nd	2.70	92	0.78 $\pm$ 0.64	0.61	nd	2.57
DDD	76	0.18 $\pm$ 0.19	0.13	nd	1.07	70	0.24 $\pm$ 0.34	0.16	nd	1.70
$\Sigma$ DDT*	--	1.84 $\pm$ 1.21	1.57	0.001	4.78	--	4.83 $\pm$ 3.39	4.32	0.15	14.16
Photo.	15	0.07 $\pm$ 0.18	0.001	nd	1.10	13	0.03 $\pm$ 0.10	0.001	nd	0.42
Mirex	13	0.04 $\pm$ 0.12	0.001	nd	0.57	16	0.07 $\pm$ 0.18	0.001	nd	0.64
OCPs*	--	2.49 $\pm$ 1.54	2.38	0.14	6.75	--	5.75 $\pm$ 3.79	5.02	0.39	18.89

\*OCP levels significantly different ( $p < 0.05$ ) by age group using Wilcoxon tests. <sup>1</sup>Percentage of contaminants detected in blood samples. a-HCH: alpha-hexachlorohexane; b-HCH: beta-hexachlorohexane;  $\Sigma$ Chl.: sum of Chlordanes; Cs.Ch.: *Cis*-Chlordane; Cs.No.: *Cis*-nonachlor;  $\Sigma$ DDT = sum of DDT; g-HCH: gamma-hexachlorohexane; HCB: hexachlorobenzene;  $\Sigma$ HCH = sum of HCH; Hep.: Heptachlor; Hep. epo.: Heptachlor epoxide; Med.: median; nd: non detectable values were assigned  $\frac{1}{2}$  DL; Oxy.: oxychlordane; Pent.: Pentachlorobenzene; Photo.: photomirex; Tr.Ch.: *Trans*-Chlordane; Tr.No.: *Trans*-nonachlor.

**Table 6** Results of multiple regression mixed models for serum hormone levels and socio-demographic data in relation to blood contaminant levels, stratified by age group.

Pollutants (log µg/L)	Younger participants				Older participants				
	PRL (log µg/L)		TT <sub>4</sub> (log µg/L)		PRL (log µg/L)		TT <sub>3</sub>	TT <sub>4</sub> (log µg/L)	
	beta estimate		beta estimate		beta estimate		beta estimate	beta estimate	
	[Model R <sup>2</sup> (%)]		[Model R <sup>2</sup> (%)]		[Model R <sup>2</sup> (%)]		[Model R <sup>2</sup> ]	[Model R <sup>2</sup> (%)]	
	Non adj.	Adj.	Non adj.	Adj.	Non adj.	Adj.	Non adj.	Non adj.	Adj.
Cd <sup>b</sup>	-0.64**						-0.05*		
	[14.9]						[8.6]		
PCB 74								-2.35 <sup>+</sup>	-1.89
								[14.4]	
PCB 101 <sup>a</sup>								-0.06**	-0.06**
								[21.7]	[23.5]
PCB 156 <sup>a</sup>			-0.02*	-0.02*					
			[8.1]	[7.9]					
PCB 170 <sup>a</sup>	-0.07*	-0.07*			0.03 <sup>+</sup>	0.04			
	[18.1]	[17.4]			[8.6]				
PCB 183 <sup>a</sup>								-0.02	-0.02 <sup>+</sup>
								[15.0]	
PCB 187								2.30 <sup>+</sup>	2.28*
								[14.5]	[17.1]
HCB	-7.21*	-7.89*						-4.25**	-3.82*
	[16.6]	[16.5]						[18.5]	[18.0]
a-HCH <sup>a</sup>	0.03*	0.03*			0.02 <sup>+</sup>	0.02			
	[16.8]	[15.9]			[8.0]				
b-HCH <sup>a</sup>					0.02 <sup>+</sup>	0.02			
					[8.1]				
Heptachlor					2.39*	2.51*			
					[12.9]	[11.6]			
Heptachlor epoxide <sup>a</sup>								-0.03 <sup>+</sup>	-0.03 <sup>+</sup>
								[12.9]	[15.5]
Cis-chlordane <sup>a</sup>	0.03 <sup>+</sup>	0.03							
	[15.3]								
Chlordanes					0.74 <sup>+</sup>	0.76			
					[8.5]				
Mirex <sup>a</sup>	0.03	0.03 <sup>+</sup>							
		[14.4]							

Adj.: models adjusted for total lipid levels; Non adj.: models non adjusted for total lipid levels. All models have been adjusted for gender, number of cigarettes smoked per day and with each POP, for total lipid levels. Others adjusted factors in the regression models were for younger participants the number of gram of drugs consumed per week (PRL) and Se levels (TT<sub>4</sub>) and for older participants, Se levels, non-steroidal anti-inflammation, antilipemic and cardiovascular disease medications (TT<sub>4</sub>). <sup>a</sup> Contaminant categorised as ordinal data; <sup>b</sup> Number of cigarettes smoked per day, highly correlated with blood Cd levels, was not included in the analyses; <sup>+</sup> p<0.1; \* p<0.05; \*\* p<0.01.



## DISCUSSION

Several studies have shown the importance of hormones including THs and PRL as well as DA neurotransmitter in body functions, especially for foetal and newborn development (Grosso et al., 1980; Parker et al., 1986; Sher, 2001; Goffin et al., 2002; Zoeller et al., 2002; Yu-Lee, 2002). Nevertheless, several contaminants such as metals, PCBs and OCPs, detected in the country food on which First Nations relied, are suspected to disturb thyroid and neurotransmitter homeostasis. Indeed, there is growing evidence of their hormonal related impacts (review, Brucker-Davis, 1998; reviews, Langer, 1998, 2005; Mutti et al., 1996; Mutti and Smargiassi, 1998; Smargiassi and Mutti, 1999; Takser et al., 2004, 2005a; de Burbure et al., 2006; Kim et al., 2007). Moreover, TH impairments found in some studies often occurred with hormone values considered normal (review, Zoeller et al., 2002; review, Brucker-Davis, 1998; Lòpez et al., 2000; review, Boas et al., 2006). However, their effects are not well understood, especially in humans and inconsistencies were reported through studies (review, Hagmar, 2003; Lafuente and Esquifino, 1998).

This study showed that among younger (18-39 years) and older (40-85 years) Innu participants all mean blood hormones followed the biological expected values (Le Manuel Merck, 2000) and that blood pollutant levels were generally low compared to other populations also exposed to environmental contaminants through country food consumption (Hanrahan et al., 1999; Dolbec and Mergler, 2002; Walker et al., 2003; Van Oostdam et al., 2005). Furthermore, the blood contamination levels were under several Health Canada guidelines. Indeed, THg (except for one older participant) and Pb levels were respectively under Health Canada acceptable (THg < 20 µg/L) and action (Pb > 100 µg/L) guidelines. Otherwise, 31 younger and 17 older participants who reported smoking exceeded Health Canada occupational Cd level (5 µg/L). Besides, eight women of childbearing age (<40 years) and 1 younger



and 6 older participants were over the tolerable Health Canada A1260 level guidelines ( $<5$  and  $<20$   $\mu\text{g/L}$  respectively). Finally, the Innu mean  $\Sigma 16$  PCBs level ( $4.0 \pm 3.2$   $\mu\text{g/L}$ ) was within the PCBs Canadian mean level ( $2-5$   $\mu\text{g/L}$ ), being similar to other industrialised countries (Health Canada, 2004).

Although normal blood hormone levels and low blood pollutant values were measured in this study, significant relationships were found according to age. Participants younger than 40 years presented inverse significant relationships with  $\log\text{TT}_4$  (PCB 156), while participants aged 40 years and over exhibited inverse significant relationships with  $\log\text{TT}_4$  (HCB and PCB 101) and  $\log\text{TT}_3$  (Cd) and positive significant relationships (PCB 187) and negative trends (PCB 74, PCB 183 and heptachlor epoxide) with  $\log\text{TT}_4$ . Moreover, younger participants had inverse (Cd, HCB and PCB 170) and positive (a-HCH) significant relationships and positive trends (*cis*-chlordane and mirex) with  $\log\text{PRL}$ , whereas older participants demonstrated positive significant relationships (heptachlor) and positive trends (PCB 170, a-HCH, b-HCH and Chlordanes) with  $\log\text{PRL}$ . Thus, in general, younger participants presented altered PRL levels, while older participants demonstrated more TH levels changed.

Several studies and reviews have shown that environmental pollutants present endocrine disruptor properties that can impair thyroid status (Brucker-Davis, 1998; Langer, 1998, 2005; Zoeller et al., 2002). In wildlife, significant incidence of goiter and/or thyroid imbalance was observed in several species in polluted areas (Brucker-Davis, 1998). In humans, effects of prescribed drugs (amiodarone, lithium and phenytoin) on TH status and endemic goiter reported in several iodine-deficient areas through the world are well known (Brucker-Davis, 1998). In addition, increased prevalence of thyroid disorders and cancers were reported in occupational workers and accidental exposure (review, Brucker-Davis, 1998; reviews, Langer, 1998, 2005).

In Slovakia, workers and adolescents living in the polluted area exposed long-term to heavy environment pollution presented increased thyroid volume, whereas workers had also higher prevalence of thyroid disorders (Langer et al., 1998, 2004, 2005). Nonetheless, little is known about the potential effects of chronic, low background levels, environmental exposure on humans (Brucker-Davis, 1998; Langer, 1998, 2005).

Generally, decreased  $T_4$ , normal or mildly lower  $T_3$  as well as normal or slightly higher TSH levels were associated with environmental contaminant exposures. For instance, as reviewed by Brucker-Davis (1998), Cd exposure on rabbit, monkey, rat, squirrel and fish was associated to goiter and lower TH levels; PCBs exposure on humans and animals (rat, mice, monkey, bird, fish, mink and seal) was linked to goiter, decreased  $T_4$ , lower or normal  $T_3$  and elevated TSH levels and; HCB exposure on humans cause goiter and lower  $T_4$  levels. Also, many experimental and adult studies found negative correlation between HCB and serum levels of  $T_4$  and/or sometimes  $T_3$  (Boas et al., 2006). In addition, background exposure to polychlorinated dioxins and furans *in utero* and through lactation, analysed among the United States, the Netherlands and the Germany cohorts, showed mild maternal and newborn TH changes, resulting in decreased blood TH levels (review, Brucker-Davis, 1998; review, Langer et al., 1998). Several studies carried out in adults, adolescents and children from highly PCB-exposed areas showed mainly negative correlations between PCB and circulating TH levels (review, Boas et al., 2006). In cohort of about 600 adults, significant decreased of  $TT_4$  was found with increasing levels of HCB (review, Brucker-Davis, 1998).

Experimental studies and *in vitro* tests have demonstrated the various mechanisms of actions and confirmed that pollutants may interfere at multiple levels of thyroid function (Hagmar, 2003). As reviewed by Brucker-Davis (1998), Vallack et al.

(1998), Langer (1998, 2005), Zoeller et al. (2002), WHO (2003) and Boas et al. (2006) at least four independent modes of action, which could perhaps interact, may explain the PCBs and OCPs ability to decrease blood TH levels. First, direct histological and structure lesions on the thyroid were reported, interfering with the gland capacity to response to TSH and to release THs. Second, structural similarities with THs allow displacing  $T_4$  on protein-binding carriers, disturbing THs transport in blood and into cells. Third, enhanced expression and activity of the hepatic UDP-glucuronosyltransferase and increased bile rate flow and biliary excretion were noticed, augmenting  $T_4$  glucuronidation and excretion. Furthermore, displacing  $T_4$  on  $T_4$ -converting enzymes such as 5'-deiodinase and sulfotransferase, altering the THs conversion, was also demonstrated. Four, mimicking TH actions and modulating the binding of  $T_3$  to its nuclear receptor, interfering in gene expression, were also noted. Moreover, it has been suggested that metals (Cd, Pb and Hg) can also affect the deiodinase and the glucuronyltransferase activity and probably the THs synthesis (review, Brucker-Davis, 1998). Thus, the mechanisms proposed implied actions on the thyroid gland, pituitary-thyroid feed-back loop, THs metabolism, transport and actions (review, Brucker-Davis, 1998; reviews, Langer, 1998, 2005; Vallack et al., 1998; Zoeller et al., 2002; review, Hagmar, 2003; review, Boas et al., 2006).

This study does not allow confirming the modes of action underlining the effects of contaminants on Innu hormones. However, the significant relationships and trends found among younger and older participants showing mainly negative effects on  $T_4$ , except for PCB 187, and on  $T_3$  follow the general results observed across studies.

Conflicting associations such as increased, decreased and no effect in free  $T_4$ ,  $TT_3$  and TSH levels (review, Hagmar, 2003) have also been noticed in regard to contaminant effects on hormones (Zoeller et al., 2002; Langer, 2005; Brucker-Davis, 1998; Boas et al., 2006). Several propositions have been formulated to explain such

variations. First, as reviewed by Brucker-Davis (1998), thyroid status alterations are influenced by several factors relying on the pollutant (structure, persistence, lipophilicity, dose, duration and route of exposure, activity of metabolites, ability to bind to protein carriers or to TH receptors, cocontaminants and multiplicity of mechanisms of action) and the individual (gender, timing of exposure, endogenous thyroid function, genetic and immune status). Varying given the situation, these factors may exert different hormone impairments. Second, Hagmar (2003) believed that the various strategies used for confounder adjustments amongst studies revealing hence different effects on hormones may at least partly explain the conflicting results.

Even though it is difficult to elucidate exactly the increased  $TT_4$  concentrations with PCB 187 levels among older participants, we believe that, as explained previously, the extensive range of PCBs and OCPs to which Innu were chronically exposed at low levels and the diversity of mechanisms in which these contaminants can alter thyroid function may have exerted unpredicted adverse health effects and hence, may partly explain our controversial results.

The proprieties of metals and organochlorine compounds to alter PRL homeostasis were also described across studies. Synthesized and secreted by lactotroph cells within the pituitary, PRL is controlled under the hypophyseal-pituitary endocrine system by various factors such as DA, thyrotropin-releasing hormone (TRH) and Gamma-aminobutyric (GABA) (Cooke et al., 2004). Continuously synthesis by pituitary, PRL is tonically and mainly inhibits by DA. Moreover, TRH, also suppresses by DA, is a major stimulant for PRL and GABA is another prolactin-inhibitory factor (Kim et al., 2007; Cooke et al., 2004). Since these factors are the target of several chemicals, PRL has been used as a potential indicator of neurotoxicity for population at risk (Takser *et al.*, 2004, Smargiassi and Mutti, 1999; Mutti et al., 1996).

Numerous studies reported the vulnerability of dopaminergic pathway to environmental pollutants. Indeed, experimental studies have demonstrated that Cd (Lafuente et al., 2003), Pb (Burright et al., 1989; Govoni et al., 1984;) and PCB (WHO, 2003; Brucker-Davis, 1998; Seegal, 2004) exposures may interfere with dopaminergic system, decreasing DA levels and leading to increase serum level of PRL. Besides, Lafuente and Esquifino (1998) demonstrated that acute Cd dose on rats inhibits pulsatile PRL release without affecting TRH functioning. Moreover, occupational exposure to Pb (Roses et al., 1989; Lucchini et al., 2000; Kim et al., 2007) and Mn (Mutti et al., 1996; Smargiassi and Mutti, 1999; Ellingsen et al., 2003; Kim et al., 2007) was related to higher serum of PRL levels, possibly mediated by the suppression of the inhibitory feedback control of DA on the hypophyseal-pituitary axis. In addition, positive association was also noticed between serum PRL, blood and urinary Hg levels in adults exposed through tuna consumption (Carta et al., 2003).

However, decreased serum PRL levels were also noticed among several studies. For instance, rats exposed to Cd presented decreased concentrations of PRL (Calderoni et al., 2005; Lafuente et al., 2003). Occupational exposure to IHg was associated with lower blood PRL level (Lucchini et al., 2003). In European regions, children living near nonferrous smelters exposed at low environmental level to Hg, Pb and Cd exhibited inverse serum PRL level (de Burbure et al., 2006), while Takser et al. (2005a) observed that at very low level, maternal blood Pb concentrations was negatively and significantly associated with maternal serum of PRL levels. In order to explain such variations, it has been suggested that pollutants, having different mechanisms of action, may interfered with different factors implicated in the PRL regulation, resulting in different outcomes in regard to PRL serum levels (Carta et al., 2003; Lafuente and Esquifino, 1998). Otherwise, Lafuente et al. (2003) have observed on rats that some pollutants may exert a biphasic dose-dependant effects on



PRL serum levels. Indeed, low dose of Cd increased plasma PRL levels, while on the contrary, high dose of Cd decreased them. Similar results were observed in welders exposed to Mn who presented a biphasic profile of DA with duration of welding, in which DA increased until 30 years and then decreased afterward (Kim et al., 2007). Thus, the effects of metal on PRL secretion reveal to be age and dose-dependant (Lafuente et al., 2003).

The environmental contaminant levels in Innu blood can disturb PRL homeostasis by mainly increasing serum levels. This may suggest that pollutants toxicity mechanism on this system was to disrupt the homeostasis between dopaminergic tonic control and PRL regulation. However, increasing serum level of PRL observed among participants suggested that others mechanisms of action also exist. Knowing that PRL is used as an indirect indicator of neurotoxicity, in this case, the results may indicate neurological impairments that need to be clarified.

This study showed that background levels of metals, PCBs and OCPs in blood can alter Innu THs and PRL homeostasis differently according to the age of the participants. Given the importance of traditional food consumption for the Innu and the role of these hormones in the body functions and their potential impairment by contaminants, more research needs to address these issues in order to understand the real impacts of mixture exposures in human health, especially for traditional food consumers.

### ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all individuals who contributed to this study. In particular, we thank the Innu community for their participation, the co-researchers for their support and work and finally, Julie Charron and Cheryl Waddell for their help during the field work in Labrador. This research was funded by the National Sciences and Engineering Research Council of Canada via COMERN project and by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) funding. Field work was also financially support by the Northern Scientific Training Program. Furthermore, the first author received scholarships from Canadian Institutes of Health Research, Le Fonds de la recherche en santé du Québec and Le Programme institutionnel de bourses pour les étudiantes, étudiants de maîtrise et de doctorat de l'UQÀM.

## REFERENCES

- Assemblées des Premières Nations du Québec et du Labrador (APNQL). 2005. Protocole de recherche des Premières Nations du Québec et du Labrador. <http://www.iddpnql.ca>
- Boas M., Feldt-Rasmussen U., Skakkebaek N.E. and Main K.M. 2006. Environmental chemicals and thyroid function. *European Journal of Endocrinology* 154, 599-611.
- Braune, B., Muir, D., DeMarch, B., Gamberg, M., Poole, K., Currie, R., Dodd, M., Duschenko, W., Eamer, J., Elkin, B., Evans, M., Grundy, S., Hebert, C., Johnstone, R., Kidd, K., Koenig, B., Lockhart, L., Marshall, H., Reimer, K., Sanderson, J., Shutt, L. 1999a. Spatial and temporal trends of contaminants in Canadian Arctic freshwater and terrestrial ecosystems: a review. *The Science of the Total Environment* 230, 145-207.
- Braune, B.M., Malone, N.M., Elliott, J.E., Garrity, N., Hawkings, J., Hines, J., Marshall, H., Marshall, W.K., Rodrigue, J., Wakeford, B., Wayland, M., Weseloh, D.V., Whitehead, P.E. 1999b. Chemical residues in waterfowl and gamebirds hatched in Canada, 1987-95. Technical Report Series no. 326. Minister of the Environment, Canadian Wildlife Service, Ottawa.
- Braune, B.M., Outridge, P.M., Fisk, A.T., Muir, D.C.G., Helm, P.A., Hobbs, K., Hoekstra, P.F., Kuzyk, Z.A., Kwan, M., Letcher, R.J., Lockhart, W.L., Norstrom, R.J., Stern, G.A., Stirling, I. 2005. Persistent organic pollutants and mercury levels in marine biota of the Canadian Arctic: An overview of spatial and temporal trends. *Science of the Total Environment* 351-352, 4-56.
- Brucker-Davis, F. 1998. Effects of Environmental Synthetic Chemicals on Thyroid Function. *Thyroid* 8 (9), 827-856.
- Burright, R.G., Engellenner, W.J., Donovan, P.J. 1989. Postpartum aggression and plasma prolactin levels in mice exposed to lead. *Physiology and Behavior* 46, 889-893.
- Calderoni AM., Oliveros L., Jahn G., Anton R., Luco J., Gimenez MS. 2005. Alterations in the lipid content of pituitary gland and serum prolactin and growth hormone in cadmium treated rats. *BioMetals* 18, 213-220.

- Carta P., Flore C., Alinovi R., Ibba A., Tocco MG., Aru G., *et al.* 2003. Sub-clinical neurobehavioral abnormalities associated with low level of mercury exposure through fish consumption. *Neurotoxicology* 24, 617-623.
- Chakraborti S., Chakraborti T., Mandal M., Das S., Batabyal S.K. 1999. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis status of humans during development of ageing process. *Clinica Chimica Acta* 288, 137-145.
- Collaborative Mercury Research Network (COMERN). 2007. <http://www.unites.uqam.ca/comern/indexfr.html>. Accessed June 5<sup>th</sup> 2007.
- Cooke P.S., Holsberger D.R., Witorsch R.J., Sylvester P.W., Meredith J.M., Treinen K.A., Chapin R.E. 2004. Thyroid hormone, glucocorticoids, and prolactin at the nexus of physiology, reproduction, and toxicology. *Toxicology and Applied Pharmacology* 194, 309-335.
- Covaci, A. and Schepens, P. 2001. Simplified method for determination of organochlorine pollutants in human serum by solid-phase disk extraction and gas chromatography. *Chemosphere* 43, 439-447.
- de Burbure C., Buchet JP., Leroyer A., Nisse C., Haguenoer JM., Mutti A., *et al.* 2006. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children : evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environmental Health Perspectives* 114, 584-590.
- Dewailly, É., Beuter, A., Ayotte, P., Bruneau, S., Mirault, M.É., Grey, M. *et al.* 2001. Mercury in Salluit: effects of mercury on oxidative status and sensorimotor functions. In: Kalhok S, editor. Synopsis of research conducted under the 2000-2001 Northern Contaminants Program. Ottawa, Ontario, Canada: Department of Indian Affairs and Northern Development, p.22-25.
- Dolbec, J., Mergler, D. 2002. Assessment of Neurotoxic Effects in a First Nation Community Exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). Centre d'études des interactions biologiques entre la santé et l'environnement (CINBIOSE) à l'Université du Québec à Montréal and First Nations and Inuits Health Branch, Health Canada.
- Ebbestad, U., Gundersen, N., Torggrimsen, T. 1975. Simple Method for the Determination of Inorganic Mercury and Methylmercury in Biological Samples by Flameless Atomic Absorption. *Atomic Absorption Newsletter* 14 (6),142-143.

- Ellingsen, D.G., Efskind, J., Haug, E., Thonassen, Y., Martinsen, I., Gaarder, P.I. 2000. Effects of low mercury vapour exposure on the thyroid function in chloralkali workers. *Journal of Applied Toxicology* 20, 483-489.
- Ellingsen DG., Haug E., Gaarder PI., Bast-Pettersen R., Thomassen Y. 2003. Endocrine and immunologic markers in manganese alloy production workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 29, 230-238.
- Evans, M.S., Muir, D., Lockhart, W.L., Stern, G., Ryan, M., Roach, P. 2005. Persistent organic pollutants and metals in the freshwater biota of the Canadian Subarctic and Arctic: An overview. *Science of the Total Environment* 351-352, 94-147.
- Fisk, A.T., de Wit, C.A., Wayland, M., Kuzyk, Z.Z., Burgess, N., Letcher, R., Braune, B., Norstrom, R., Polischuk Blum, S., Sandau, C., Lie, E., Larsen, H.J.S., Utne Skaare, J., Muir, D.C.G. 2005. An assessment of the toxicological significance of anthropogenic contaminants in Canadian arctic wildlife. *Science of the Total Environment* 351-352: 57-93.
- Flaherty, C.M., Sass, G.G., Stiles, K.E. 2003. Human Mercury Toxicity and Ice Angler Fish Consumption: Are People Eating Enough to Cause Health Problems? *Risk Analysis* 23 (3), 497-504.
- Forest, J.C., Masse, J., Lane, A., Lane, ?. 1998. Evaluation of the analytical performance of the Boehringer Mannheim Elecsys 2010 immunoanalyzer. *Clinical Biochemistry* 31, 81-88.
- Forget, G., Lebel, J. 2003. Chapitre 23 Approche écosystémique à la santé humaine. Dans : Gérin, M., Gosselin, P., Cordier, S., Viau, C., Quénel, P. et Dewailly, E. Environnement et Santé publique. Fondements et pratiques. Éditions TEC & DOC, pp. 1023.
- Goffin, V., Binart, N., Touraine, P., Kelley, P.A. 2002. Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annual Review of Physiology* 64, 47-67.
- Govoni S., Lucchi L., Battaini F., Spano PF, Trabucchi M. 1984. Chronic lead treatment affects dopaminergic control of prolactin in rat pituitary. *Toxicology Letters* 20 (3), 237-241.
- Goyer, R.A., Clarkson, T.W. 2001. « Chapter 23: Toxic effects of metals». In *Casarett and Doull's toxicology: the basis science of poisons*, sous la dir. De Klaassen, C.D., J. Doull et L.J. Casarett, 6<sup>e</sup> édition. McGraw-Hill. New York.



- Grosso, D.S., MacDonald, C.P., Thomasson, J.E., Christian, C.D. 1980. Relationship of newborn serum prolactin levels to the respiratory distress syndrome and maternal hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 137, 569-574.
- Hagmar, L. 2003. Polychlorinated Biphenyls and Thyroid Status in Humans: A Review. *Thyroid* 13 (11), 1021-1027.
- Hanrahan, L.P., Falk, C., Anderson, H.A., Draheim, L., Kanarek, M.S., Olson, J. 1999. Serum PCB and DDE levels of frequent Great Lakes sport fish consumers- first look. The Great Lakes Consortium. *Environmental Research* 80, S26-S37.
- Health Canada. 2004. Votre santé et vous- BPC.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/index_f.html). Accessed May 12, 2007.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). 2005. Répertoire des analyses du laboratoire de toxicologie. Laboratoire de toxicologie du Centre de Toxicologie du Québec, Ste-Foy, Québec, Canada, p.61.
- Johansen, P., Muir, D., Asmund, G., Riget, F. 2004. Human exposure to contaminants in the traditional Greenland diet. *Science of the Total Environment* 331, 189-206.
- Kim E.A., Cheong H.-K., Joo K.-D., Shin J.-H., Lee J.L., Choi S.-B., Kim M.-O., Lee I.J., Kang D.M. 2007. Effect of manganese exposure on the neuroendocrine system in welders. *Neurotoxicology* 28, 263-269.
- Köhrle, J. 2000. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. *Cellular and Molecular Life Sciences* 57, 1853-1863.
- Kuhnlein, H.V., Receveur, O., Chan, H.M., Loring, E. 2000. Assessment of dietary benefit/risk in Inuit communities. Centre for Indigenous Peoples' Nutrition and Environment (CINE), McGill University, Ste-Anne-de-Bellevue, Québec, Canada.
- Kuhnlein, H.V., Barthet, V., Farren, A., Falahi, E., Legge, D., Receveur, O., Berti, P. 2006. Vitamins A, D, and E in Canadian Arctic traditional food and adult diets. *Journal of Food Consumption and Analysis* 19, 495-506.
- Knudsen, N., Bülow, I., Laurberg, P., Perrild, H., Ovesen, L. 2002. High occurrences of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *Journal of Endocrinology* 175, 571-576.

- Lafuente A. et Esquifino A.I. 1998. Cadmium does not pulsatile prolactin secretion through TRH. *BioMetals* 11, 235-241.
- Lafuente A., Cano P., Esquifino A. 2003. Are cadmium effects on plasma gonadotropins, prolactin, ACTH, GH and TSH levels, dose-dependant? *BioMetals* 16, 243-250.
- Langer, P. 1998. Polychlorinated Biphenyls and the Thyroid gland - Minireview. *Endocrine Regulations* 32, 193-203.
- Langer, P. 2005. Review: Persistent Organochlorinated Pollutants (POPs) and Human Thyroid. *Endocrine Regulations* 39, 53-68.
- Langer, P., Tajtáková, M., Fodor, G., Kočan, A., Bohov, P., Michálek, J., Kreze, A. 1998. Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls. *European Journal of Endocrinology* 139, 402-409.
- Langer, P., Tajtáková, M., Kocan, A., Petrik, J., Koska, J., Ksinantova, L., Radikova, Z., Imrich, R., Shishiba, Y., Trnovec, T., Sebkova, E., Iwar, K. 2004. Preliminary fundamental aspects on the thyroid volume and function in the population of long term heavily polluted area in East Slovakia. *Organohalogen compounds* 66, 3532-3537.
- Langer, P., Kocan, A., Tajtáková, M., Petrik, J., Chovancova, J., Drobna, B., Jursa, S., Pavuk, M., Trnovec, T., Šeböková, E., Klimes, I. 2005. Human thyroid in the poplation exposed to high environmental pollution by organochlorinated pollutants for several decades. *Endocrine Regulations* 39, 12-20.
- Lawn, J., Harvey, D., Hill, F., Brulé, D. 2002. Le point sur les enquêtes nutritionnelles menées auprès de collectivités isolées du Nord canadien. Ministère des Affaires indiennes et du Nord Canadien, 57p.
- Lebel, J. 2003. Un focus : LA SANTÉ. Une approche écosystémique. Le Centre de recherches pour le développement international (CRDI), Ottawa, Canada, 100p.
- LeBlanc, A., Lapointe, S., Beaudet, A., Côté, I., Dumas, P., Labrecque, F., Lamy, C., Larochelle, J., Lepage, L., Pelletier, F., Weber, J.P. 2004. Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région de Québec. Institut national de santé publique du Québec (Eds), Québec, Canada, pp. 95.

- Lucchini, R., Albini, E., Cortesi, I., Placidi, D., Bergamaschi, E., Traversa, F., Alessio, F. 2000. Assessment of neurobehavioral performance as a function of current and cumulative occupational lead exposure. *Neurotoxicology* 21, 805-811.
- Lucchini R., Calza S., Camerino D., Carta P., Decarli A., Parrinello G., et al. 2003. Application of a latent variable model for a multicenter study on early effects due to mercury exposure. *Neurotoxicology* 24 (4-5), 605-616.
- Lockhart, W.L., Stern, G.A., Low, G., Hendzel, M., Boila, G., Roach, P., Evans, M.S., Billeck, B.N., DeLaronde, J., Friesen, S., Kidd, K., Atkins, S., Muir, D.C.G., Stoddart, M., Stephens, S., Harbicht, S., Snowshoe, N., Grey, B., Thompson, S., DeGraff, N. 2005. A history of total mercury in edible muscle of fish from lakes in northern Canada. *Science of the Total Environment* 351-352, 427-463.
- Lucotte M., R. Canuel, S. Boucher de Grosbois, M. Amyot, R. Anderson, P. Arp, L. Atikesse, J. Carreau, H.M. Chan, S. Garceau, D. Mergler, C. Ritchie, M.J. Robertson and C. Vanier. 2005. An ecosystem approach to describe the mercury issue in Canada: from mercury sources to human health. Editors: Pirrone, N. and Mahaffey, K.R. In: Dynamics of mercury pollution on regional and global scales: atmospheric processes and human exposures around the world.
- López, C.M., Piñeiro, A.E., Núñez, N., Avagnina, A.M., Villaamil, E.C., Roses, O.E. 2000. Thyroid hormone changes in males exposed to lead in the Buenos Aires area (Argentina). *Pharmacological Research* 2 (6), 599-602.
- Le Manuel Merck. 2000. Le Manuel Merck. Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique. Troisième Édition Française, Édition du Centenaire, Paris, 2793p.
- Moorjani S., A. Dupont, F. Labrie, P.J. Lupien, D. Brun, C. Gagné *et al.* 1987. Increase in plasma high density lipoprotein concentration following complete androgen blockage in men with prostatic carcinoma. *Metabolism* 36, 244-250.
- Muir D., B. Braune, B. DeMarch, R. Norstrom, R. Wagemann, L. Lockhart, B. Hargrave, D. Bright, R. Addison, J. Payne and K. Reimer. 1999. Spatial and temporal trends and effects of contaminants in the Canadian Arctic marine ecosystem: a review. *The Science of the Total Environment* 230, 83-144.
- Mutti A., E. Bergamaschi, R. Alinovi, R. Lucchini, M.V. Vettori and I. Franchini. 1996. Serum prolactin in subjects occupationally exposed to manganese. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 26, 10-17.

- Mutti A. and A. Smargiassi. 1998. Selective vulnerability of dopaminergic systems to industrial chemicals: risk assessment of related neuroendocrine changes. *Toxicology and Industrial Health* 14, 311-323.
- Panisset J.-C., É. Dewailly and H. Doucet-Leduc. 2003. Chapitre 14 Contamination alimentaire. Dans : Gérin, M., Gosselin, P., Cordier, S., Viau, C., Quénel, P. et Dewailly, É. Environnement et Santé publique. Éditions TEC & DOC, pp. 1023.
- Parker C.R., G.D. Hnkins, B.R. Carr, N.F. Gant, P.C. McDonald and J.C. Porter. 1986. Prolactin levels in umbilical cord serum and its relation to fetal adrenal activity in newborns of women with pregnancy-induced hypertension. *Pediatric Research*. 20, 876-878.
- Phillips D.L., J.L. Pirkle, V.W. Burse, J.T. Bernert, JrL. Omar Henderson and L.L. Neddeham. 1989. Chlorinated Hydrocarbon Levels in Human Serum: Effects of Fasting and Feeding. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 18, 495-500.
- Rayman M.P. 2000. The importance of selenium to human health (Review). *The Lancet* 356, 233-241.
- Receveur O. and H.V. Kuhnlein. 1998. Benefits of traditional food in Dene/Metis communities. *International Journal of Circumpolar Health* 57 (1), 219-221.
- Roses O.E., Alvarez S., Conti M.I., Nóbile R.A., Villaamil E.C. 1989. Correlation between Lead and Prolactin in Males Exposed and Unexposed to Lead in Buenos Aires (Argentina) Area. *Bull. Environmental Contamination and Toxicology* 42, 438-442.
- Samson C. and J. Pretty. 2006. Environmental and health benefits of hunting lifestyles and diets for the Innu of Labrador. *Food Policy* 31, 528-553.
- Seegal, R. 2004. A review of the neurotoxicity of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls. *Organohalogen compounds* 66, 3597-3602.
- Sher L. 2001. Role of thyroid hormones in the effects of selenium on mood, behavior, and cognitive function. *Medical Hypotheses* 57 (4), 480-483.
- Smargiassi A., Mutti A. 1999. Peripheral biomarkers and exposure to manganese. *Neurotoxicology* 20, 401-406.



- Takser L., D. Mergler, S. de Grosbois, A. Smargiassi and J. Lafond. 2004. Blood manganese content at birth and cord blood serum prolactin levels. *Neurotoxicology and Teratology* 26, 811-815.
- Takser L., D. Mergler et J. Lafond. 2005a. Very low level environmental exposure to lead and prolactin levels during pregnancy. *Neurotoxicology and Teratology* 27, 505-508.
- Takser L., D. Mergler, M. Baldwin, S. de Grosbois, A. Smargiassi and J. Lafond. 2005b. Thyroid Hormones in Pregnancy in Relation to Environmental Exposure to Organochlorine Compounds and Mercury. *Environmental Health Perspectives* 113 (8), 1039-1045.
- Toxquebec. 2006. Toxquebec.com: <http://www.toxquebec.com>. Accessed October 20, 2006.
- Vahter, M., Akesson, A., Lidén, C., Ceccatelli, S., Berglund, M. 2007. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environmental Research* 104 (1), 85-95.
- Vallack H.W., D.J. Bakker, I. Barndt, E. Broström-Lundén, A. Brouwer, K.R. Bull, C. Gough, R. Guardans, I. Holoubek, B. Jansson, R. Koch, J. Kuylenstierna, A. Lecloux, D. Mackay, P. McCutcheon, P. Mocarelli et R.D.F. Taalman. 1998. Controlling persistent organic pollutants- what next? *Environmental Toxicology and Pharmacology* 6, 143-175.
- Van Oostdam J., A. Gilman, É. Dewailly, P. Usher, B. Wheatley, H. Kuhnlein, S. Neve, J. Walker, B. Tracy, M. Feeley, V. Jerome and B. Kwavnick. 1999. Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: a review. *The Science of the Total Environment* 230, 1-82.
- Van Oostdam J., S.G. Donaldson, M. Feeley, D. Arnold, P. Ayotte, G. Bondy, L. Chan, É. Dewailly, C.M. Furgal, H. Kuhnlein, E. Loring, G. Muckle, E. Myles, O. Receveur, B. Tracy, U. Gill and S. Kalhok. 2005. Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada : a review. *The Science of the Total Environment* 351-352, 165-246.
- Walker B.J., L. Seddon, E. McMullen, J. Houseman, K. Tofflemire, A. Corriveau, J.-P. Weber, C. Mills, S. Smith and J. Van Oostadam. 2003. Organochlorine levels in maternal and umbilical cord blood plasma in Arctic Canada. *The Science of the Total Environment* 302, 27-52.



- Walker, B.J., Houseman, J., Seddon, L., McMullen, E., Tofflemire K., Mills, C., Corriveau, A., Weber, J.-P., LeBlanc, A., Walker, M., Donaldson, S.D., Van Oostdam, J.V. 2007. Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, lead, cadmium, and essential trace elements in Arctic Canada. *Environmental Research* In Press.
- Watanabe C., K. Yoshida, Y. Kasanuma, Y. Kun and H. Satoh. 1999. In utero methylmercury exposure differentially affects the activities of selenoenzymes in the fetal mouse brain. *Environmental Research* 80, 208-214.
- Wheathley M.A. 1996. The Importance of Social and Cultural Effects of Mercury on Aboriginal Peoples. *Neurotoxicology* 17 (1), 251-256.
- Wheatley B. and S. Paradis. 1996. Balancing Human Exposure, Risk and Reality : Questions Raised by the Canadian Aboriginal Methylmercury Program. *Neurotoxicology* 17 (1), 241-249.
- World Health Organization (WHO). 2003. Polychlorinated Biphenyls: Human Health Aspects. International Concise Chemical Assessment Document 55, Geneva, Switzerland. International Programme of Chemical Safety, WHO, Geneva, 87p.
- Yalow R.S. and S.A. Berson. 1960. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *Journal of Clinical Investigation* 39, 1157-75.
- Yu-Lee L.Y. 2002. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses. *Recent Progress in Hormone Research* 57, 435-455.
- Zoeller R.T., A.L.S. Dowling, C.T.A. Herzig, E.A. Iannacone, K.J. Gauger and R. Bansal. 2002. Thyroid Hormone, Brain Development, and the Environment. *Environmental Health Perspectives* 110 (3), 355-361.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Les Innus de Sheshatshiu, au Labrador, forment une communauté d'environ 1200 personnes dont la moitié est âgée de moins de 18 ans. Malgré que les Familles innues aient été sédentariées à la fin des années 1950, elles sont demeurées, encore aujourd'hui, des consommateurs de NT.

Depuis plus de 40 ans, plusieurs études ont mesuré la présence de contaminants tels que des métaux, des BPCs et des POCs dans le poisson et les animaux sauvages du Nord du Canada, pouvant parfois représenter un danger pour la santé des populations consommatrices de NT. Des inquiétudes chez les Innus face à la présence de contaminants semblables dans leurs ressources halieutiques et cynégétiques ont mené à la réalisation de cette étude épidémiologique de type transversal utilisant l'approche écosystémique à la santé (étés 2002 et 2003). Cette étude a été réalisée dans le cadre du COMERN, ainsi qu'en collaboration avec la communauté innue, des co-chercheurs innus et les services de santé desservant cette communauté.

L'étude voulait d'une part, caractériser les profils alimentaire et d'exposition à divers contaminants environnementaux (métaux, BPCs et POCs) présents dans le sang, ainsi qu'évaluer les relations entre la diète innue et la multicontamination. D'autre part, l'étude voulait dresser un portrait des niveaux sanguins d'hormones, soit la TSH, les THs et la PRL, et évaluer les effets d'exposition aux contaminants environnementaux (métaux, BPCs et POCs) sur ces hormones. Pour ce faire, des questionnaires de fréquence alimentaire portant sur la NT et celle du marché, socio-

démographique et médical ont été administrés et des échantillons de sang ont été prélevés.

Les profils alimentaires et d'exposition aux contaminants sanguins, ainsi que les relations entre la diète et la multicontamination environnementale ont été évalués à l'aide d'analyses exploratrices multivariées, fréquemment utilisées en écologie aquatique, soit l'analyse de correspondance (CA) et l'analyse canonique de correspondance partielle (CCA partielle). Les résultats indiquent qu'à l'été 2003 la diète traditionnelle innue reposait principalement, en ordre décroissant de quantité consommée, sur les gibiers, les poissons pêchés et les baies. De plus, les profils alimentaires variaient selon le genre, l'âge, le niveau de scolarité et le tabagisme. Ainsi, tels que retrouvés dans plusieurs autres études, la consommation de la NT a été associée aux personnes plus âgées (50 ans et plus), moins scolarisées et non-fumeurs, tandis que la diète la plus variée était liée aux participants âgés entre 18 et 39 ans qui étaient fumeurs et plus scolarisés.

Les niveaux de contaminants sanguins mesurés chez les Innus sont généralement inférieurs à ceux notés chez d'autres populations également exposées par la consommation de NT. Les profils d'exposition aux contaminants environnementaux (métaux, BPCs et POCs) en relation avec les variables socio-démographiques ont montré des regroupements d'exposition variant selon le genre, l'âge, le niveau de scolarité et le tabagisme. En effet, les niveaux de Mn et de Se ont été associés aux femmes, tandis que ceux du Pb et du HCH, aux hommes. De plus, des expositions aux métaux, excluant le Hg total (HgT), ont été reliées aux participants de moins de 40 ans qui ont déclaré avoir une scolarité élevée et être fumeurs. Au contraire, des expositions aux BPCs et aux POCs ont été observées pour les participants âgés de plus de 40 ans, peu éduqués et non fumeurs. D'autres études ont aussi trouvées des

profils d'exposition à des polluants environnementaux variant selon diverses variables socio-démographiques telles que l'âge, le genre et le tabagisme.

L'utilisation de la CCA pour relier la multicontamination au profil alimentaire a impliqué des contraintes dans le choix des données et a donc mené à l'élimination de nombreux contaminants. Les relations entre six polluants et le profil de la diète, ajustées pour l'âge, le genre, la scolarité et le tabagisme, ont été évaluées à l'aide d'une CCA partielle. Les résultats montrent que les variables socio-démographiques expliqueraient 14,6% de la variance dans la composition de la diète, tandis que les six polluants expliqueraient 11,3% de la variance résiduelle de la diète. En ordre décroissant d'importance, les polluants impliqués sont le HgT, le Mn, le Cd, l'Aroclor 1260, les DDT et les chlordanes. De plus, le HgT, le Mn et le Cd sont significativement corrélés à l'axe 1, 2 et 3 respectivement, inférant ainsi des gradients de polluants à chacun des axes respectifs. Ainsi, la truite de rivière, l'Ombre Chevalier et la truite du marché sont associés à la diète des participants présentant les plus grands niveaux de HgT sanguin. Le canard, le lagopède alpin et le caribou font partie de la diète des participants ayant les niveaux de Mn sanguin les plus élevés.

À notre connaissance aucune étude n'a encore analysée les relations entre la diète et la multicontamination telles que présentées dans le premier article. Malgré notre approche statistique et notre méthodologie différentes de celles utilisées dans d'autres études, certaines tendances ressorties chez les Innus sont aussi observées ailleurs. En effet, plusieurs études mentionnent que le Hg constitue toujours un problème et une source importante d'exposition pour diverses populations consommatrices de NT. D'ailleurs, des niveaux élevés de Hg ont été mesurés dans différentes espèces de poisson et ce, contrairement à certains gibiers qui présentaient des concentrations plus faibles. Pour le Mn, malgré qu'il ait été peu étudié chez les animaux sauvages,



quelques études ont mesuré des niveaux élevés dans des aliments de la NT, soit les reins et la viande de caribou et de castor, la viande de lagopède alpin et les bleuets.

Malgré que le HgT, le Mn, le Cd, l'Aroclor 1260, les DDT et les chlordanes expliquent une fraction significative de la composition de la diète de l'été 2003, il semblerait que leur présence dans le sang ne soit pas fortement reliée à la diète innue. De plus, l'interprétation et l'utilisation des ces résultats doivent être faites avec prudence puisque seulement neuf contaminants ont été reliés à la diète. Quoi qu'il en soit les résultats indiquent plusieurs sources de contamination correspondant à différents profils alimentaires et démontrant que les choix de consommation peuvent influencer les niveaux de contaminants sanguins.

L'utilisation de l'analyse exploratrice multivariée s'est avérée pratique pour répondre aux objectifs du premier article de l'étude. Elle a permis d'explorer et de visualiser rapidement toutes les relations possibles entre plusieurs variables de différentes bases de données tout en décidant, s'il y a lieu, d'ajuster pour certains facteurs confondants (covariables) ou seulement de les positionner, à titre indicatif, dans le diagramme (variables supplémentaires). Les relations obtenues ont permis d'établir un pont entre les diverses substances auxquelles les Innus sont exposées et qui sont présentes dans leur sang et leur profil alimentaire. Ainsi, le premier article démontre la pertinence de l'utilisation des analyses multivariées pour explorer les relations entre la diète et la multicontamination, pouvant ultimement servir à établir des conseils sur les risques et les bénéfices de la consommation de la NT des Innus.

La complexité de l'analyse exploratrice multivariée et les objectifs visés dans le deuxième article ont entraîné un choix d'une utilisation statistique différente. En effet, les modèles de régressions linéaires multiples ont été utilisés pour déterminer les effets individuels de contaminants environnementaux (métaux, BPCs et POCs) sur



les hormones sanguines (TSH, T<sub>3</sub>T, T<sub>4</sub>T et PRL), ajustés pour l'âge, le genre, le tabagisme, la consommation d'alcool et de drogues et les lipides totaux. Malgré que les niveaux sanguins d'hormones mesurés suivent les valeurs biologiques normalement attendues et que les niveaux de polluants sanguins soient faibles, les résultats indiquent que l'exposition à certains contaminants pourrait affecter les hormones des Innus et ce, selon l'âge. Les plus jeunes participants (18-39 ans) ont présenté des relations inverses significatives avec la PRL (Cd, BPC 170 et HCB) et avec la T<sub>4</sub>T (BPC 156), ainsi que des relations significatives positives avec la PRL (a-HCH). Les participants plus âgés (40-85 ans) ont obtenu des relations inverses significatives avec la T<sub>4</sub>T (BPC 101 et HCB) et la T<sub>3</sub>T (Cd), de même que des relations positives significatives avec la PRL (heptachlor) et la T<sub>4</sub>T (BPC 187). Ainsi, les changements dans les niveaux sanguins de la PRL ont surtout été reliés aux plus jeunes participants, tandis que ceux des THs sanguins ont davantage été notés chez les participants plus âgés.

Plusieurs études sur les animaux de laboratoire, les animaux sauvages et les humains, de même que des revues de la littérature scientifique, ont rapporté qu'une exposition à certains contaminants environnementaux (Hg, Cd, Pb, BPCs et POCs) pouvaient perturber l'homéostasie de la fonction thyroïdienne. De plus, les études animales ont permis d'identifier les mécanismes d'action par lesquels les polluants pouvaient affecter, à de multiples niveaux, le statut thyroïdien, soit en affectant la glande thyroïde, la rétro-inhibition hypophyse-thyroïde, le transport, le métabolisme et les actions des THs. Ces perturbations causent généralement une augmentation des niveaux de la TSH et une baisse des THs sanguines, principalement de la T<sub>4</sub>. Ainsi, malgré qu'il soit impossible dans le deuxième article de définir le mécanisme d'action causant les effets observés sur les hormones des Innus, il semblerait que la baisse des niveaux de THs, excepté la hausse notée avec le BPC 187, suit la tendance notée dans plusieurs autres études.

Quelques études et revues de la littérature scientifique ont aussi constaté des incohérences dans les effets des contaminants sur les THs. Selon certains auteurs ces associations conflictuelles pourraient découler 1) du fait que les altérations de la thyroïde impliquent plusieurs facteurs reliés à l'individu et au contaminant qui varient d'une situation à l'autre, causant des effets différents sur le système endocrinien ; 2) de la stratégie utilisée pour analyser les variables confondantes de l'étude, révélant des effets différents et ; 3) de l'étendue restreinte des niveaux de contaminant étudiés, ne laissant pas apparaître d'associations claires. Quoi qu'il en soit les modes d'action expliquant de tels résultats, également observés dans le deuxième article chez les plus jeunes participants exposés au Cd, au BPC 170 et au HCB, ne sont pas encore clairement compris.

La PRL, sécrétée par l'adénohypophyse, est principalement inhibée par la DA. Plusieurs études animales, occupationnelles et sur les femmes enceintes ont montré que des expositions aux métaux et aux BPCs pouvaient altérer l'équilibre de la PRL et ce, probablement en perturbant le métabolisme de la DA. En effet, plusieurs études ont observé que des expositions à des contaminants (Pb, Mn, Cd et BPCs) causaient des hausses de la PRL sérique, impliquant une perturbation de l'inhibition de la DA sur la sécrétion de la PRL. Ainsi, les hausses des niveaux sanguins de PRL observés chez les plus jeunes participants avec l'a-HCH et chez les plus vieux participants avec l'heptachlor semblent suivre la tendance observée dans d'autres études et pourraient être expliquées par une perturbation du métabolisme de la DA.

Par contre, des associations inverses ont aussi été obtenues dans plusieurs autres études, ainsi que dans le deuxième article où une augmentation des concentrations sériques de la PRL chez les plus jeunes participants exposés au Cd, au BPC 170 et au HCB a été observée. Ces associations pourraient découler de mécanismes d'action différents que celui impliquant la DA. En effet, la PRL est régulée par d'autres

facteurs que la DA tels que la TRH et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ces derniers pourraient également être la cible des polluants environnementaux, entraînant des perturbations de l'équilibre de la PRL. Cependant, comme l'homéostasie de la PRL repose sur une grande variété de facteurs interreliés, les effets de polluants sur ces derniers ne sont pas encore bien compris.

La présente étude a démontré que les niveaux de contaminants sanguins des Innus sont bas et que des liens existent entre leur présence dans le sang et leur diète. Leurs niveaux d'hormones sanguines (TSH, THs et PRL) suivent les valeurs biologiques attendues, mais semblent être affectées par l'exposition, à faibles doses, individuelle et chronique de contaminants environnementaux. Étant donné l'importance de la NT comme composante intégrant plusieurs aspects fondamentaux pour les individus et la communauté innue (nutrition, spiritualité, économie, traditions, réseau social et santé) et sachant qu'elle contient des polluants pouvant représenter individuellement un risque pour leur santé, d'autres recherches devraient être entreprises pour vérifier l'ampleur réelle de la multicontamination sur ces hormones.

Pour l'instant, les Innus sont invités à continuer à consommer de la NT et à continuer de s'informer sur les découvertes futures des effets possibles d'une multicontamination dans la NT. Afin de conserver les bénéfices liés à la NT tout en diminuant les risques toxiques, des changements dans les types d'espèces consommées, leurs sites de pêche et de chasse pourraient éventuellement être proposés et ce, en fonction des résultats de la CCA partielle. Par contre, pour bien comprendre la réalité de cette communauté de telles avenues doivent être entreprises en collaboration avec la communauté innue et des co-chercheurs innus.

## BIBLIOGRAPHIE

- Abelsohn, A., B.L., Gibson, M.D., Sanborn et E., Weir. 2002. Identifying and managing adverse environmental health effects: 5 Persistent organic pollutants. *Canadian Medical Association Journal*, vol. 166, p. 1549-1554.
- Alessio, L., P., Apostoli, I., Cortesi et R., Lucchini eds. 2002. Assessment of Effects Due to Low Doses of Inorganic Mercury Following Environmental and Occupational Exposure: Human and in Vitro Studies on Specific Toxicity Mechanisms. *La Medicina del lavoro*, vol. 93, no. 3, p. 135-298.
- Allain, P. 2004. TRH, TSH et hormones thyroïdiennes, antithyroïdiennes de synthèse. Pharmacorama. Connaissances des médicaments.  
<http://www.pharmacorama.com>. Dernier accès Janvier 2004.
- Anderson, A.N., C., Lund-Anderson, J.F., Larsen, N.J., Christensen, J.J., Legros, F., Louis, H., Angelo et J., Molin. 1982. Suppressed prolactin but normal neurophysin levels in cigarette smoking breast-feeding women. *Clinical Endocrinology*, vol. 17, p. 363-368.
- Anderson, N.J. 1998. Variability of diatom-inferred phosphorus profiles in a small lake basin and its implications for histories of lake eutrophication. *Journal of Paleolimnology*, vol. 20, p. 47-55.
- Armitage, P. 1997. Memorial University of Newfoundland and the C.R.B. Foundation. [http://www.heritage.nf.ca/patrimoine/aboriginal/innu\\_f.html](http://www.heritage.nf.ca/patrimoine/aboriginal/innu_f.html). Dernier accès Janvier 2006.
- Assemblées des Premières Nations du Québec et du Labrador (APNQL). 2005. Protocole de recherche des Premières Nations du Québec et du Labrador. <http://www.iddpnql.ca>. Dernier accès Décembre 2005.
- Association of Reproductive Health Professionals and Physicians for Social Responsibility (ARHP et PSR). 2004. Fish consumption to promote good health and minimize contaminants. A Quick Reference Guide for Clinicals. <http://www.arph.org>. Dernier accès Décembre 2004.



- Ayotte, P., É., Dewailly, G.H., Lambert, S.L., Perkins, R., Poon, M., Feeley, C., Laroche et D., Pereg. 2005. Biomarker Measurements in a Coastal Fish-Eating Population Environmentally Exposed to Organochlorines. *Archives of Environmental Health Perspectives*, vol. 113, no. 10, p. 1318-1324.
- Ballschmitter, K. et M., Zell. 1980. Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass capillary gas chromatography: Composition of technical Aroclor and Chlophen-PCB mixtures. *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, vol. 302, p. 20-31.
- Belinsky, D.L., H.V., Kuhnlein, F., Yeboah, A.F., Penn et H.M., Chan. 1996. Composition of fish consumed by the James Bay Cree. *Journal of food composition and analysis*, vol. 9, p. 148-162.
- Belinsky, D.L. et H.V., Kuhnlein. 2000. Macronutrient, Mineral, and Fatty Acid Composition of Canada Goose (*Branta Canadensis*): An Important Traditional Food Resource of Eastern James Bay Cree of Quebec. *Journal of food composition and analysis*, vol. 13, p. 101-115.
- Bemis, J.C. et R.F., Seegal. 1999. Polychlorinated biphenyls and methylmercury act synergistically to reduce rat brain dopamine content *in vitro*. *Environmental Health Perspectives*, vol. 107, p. 879-885.
- Boas, M., U., Feldt-Rasmussen, N.E. Skakkebaek et K.M., Main 2006. Environmental chemicals and thyroid function. *European Journal of Endocrinology*, vol. 154, p. 599-611.
- Bondy, G., C., Armstrong, L., Coady, J., Doucet, P., Robertson, M., Feely et al. 2003. Toxicity of the chlordane metabolite oxychlordane in female rats: clinical and histological changes. *Food Chem Toxicol*, vol. 41, no. 2, p. 291-301.
- Brasfield, S.M., K., Bradham, J.B., Wells, L.G., Talent, R.P., Lanno et D.M., Janz 2004. Development of a terrestrial vertebrate model for assessing bioavailability of cadmium in the fence lizard (*Sceloporus undulatus*) and in ovo effects on hatching size and thyroid function. *Chemosphere*, vol. 54, p. 1643-1651.
- Braune, B., D., Muir, B., DeMarch, M., Gamberg, K., Poole, R., Currie, M., Dodd, W., Duschenko, J., Eamer, B., Elkin, M., Evans, S., Grundy, C., Hebert, R., Johnstone, K., Kidd, B., Koenig, L., Lockhart, H., Marshall, K., Reimer, J., Sanderson et L., Shutt. 1999a. Spatial and temporal trends of contaminants in Canadian Arctic freshwater and terrestrial ecosystems: a review. *The Science of the Total Environment*, vol. 230, p. 145-207.



- Braune, B.M., N.M., Malone, J.E., Elliott, N., Garrity, J., Hawkings, J., Hines, H., Marshall, W.K., Marshall, J., Rodrigue, B., Wakeford, M., Wayland, D.V., Weseloh et P.E., Whitehead. 1999b. Chemical residues in waterfowl and gamebirds harvested in Canada, 1987-95. Technical Report Series no. 326. Minister of the Environment, Canadian Wildlife Service, Ottawa, 60 p.
- Braune, B.M., P.M., Outridge, A.T., Fisk, D.C.G., Muir, P.A., Helm, K., Hobbs, P.F., Hoekstra, Z.A., Kuzyk, M., Kwan, R.J., Letcher, W.L., Lockhart, R.J., Norstrom, G.A., Stern et I., Stirling. 2005. Persistent organic pollutants and mercury levels in marine biota of the Canadian Arctic: An overview of spatial and temporal trends. *Science of the Total Environment*, vol. 351-352, p. 4-56.
- Brucker-Davis, F. 1998. Effects of Environmental Synthetic Chemicals on Thyroid Function. *Thyroid*, vol. 8, no. 9, p. 827-856.
- Burright, R.G., W.J., Engellenner et P.J., Donovan. 1989. Postpartum aggression and plasma prolactin levels in mice exposed to lead. *Physiology and Behavior*, vol. 46, p. 889-893.
- Calderoni, AM., L., Oliveros, G., Jahn, R., Anton, J., Luco et MS., Gimenez. 2005. Alterations in the lipid content of pituitary gland and serum prolactin and growth hormone in cadmium treated rats. *BioMetals*, vol. 18, p. 213-220.
- Campeau, S., R., Pienitz et A., Héquette. 1999. Diatoms as quantitative paleodepth indicators in coastal areas of the southeastern Beaufort Sea, Arctic Ocean. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*, vol. 146, p. 67-97.
- Carpen, C.C. 2001. Chapter 21 Toxic Responses of the Endocrine System. Dans: Casarett and Doull's toxicology: the basis science of poisons, sous la dir. De Klaassen, C.D., J., Doull et L.J., Casarett, 6<sup>e</sup> édition. McGraw-Hill, New York, p.1236.
- Carpenter, D.O., K.F., Arcaro, B., Bush, W.D., Niemi, S., Pang et D.D., Vakharia. 1998. Human health and chemical mixtures: an overview. *Environmental Health Perspectives*, vol. 106, no. supplémentaire 5, p. 1262-1270.
- Carta, P., C., Flore, R., Alinovi, A., Ibba, M.G., Tocco, G., Aru, et al. 2003. Sub-clinical neurobehavioral abnormalities associated with low level of mercury exposure through fish consumption. *Neurotoxicology*, vol. 24, p. 617-623.
- Centre de recherche interdisciplinaire sur la biologie, la santé, la société et l'environnement (CINBIOSE). 2006. Dernier accès décembre 2006. <http://www.unites.uqam.ca/cinbiose/CINBIOSE.HTML>.

- Chan, H.M. et O., Receveur. 2000. Mercury in the traditional diet of indigenous peoples in Canada. *Environmental Pollution*, vol. 110, p. 1-2.
- Chan, H.M. et G.M., Egeland. 2004. Fish consumption, mercury exposure, and heart diseases. *Nutrition Reviews*, vol. 62, p.68-72.
- Chang, W.-P., G.F., Combs, C.G., Scanes et J.A., Marsh,. 2005. The effects of dietary vitamin E and selenium deficiencies on plasma thyroid and thymic hormone concentrations int the chicken. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 29, p. 265-273.
- Chanoine, J.-P., M., Safran, A.P., Farwell, S., Dubord, S., Alex, S., Stone, JR., Arthur, L.E., Braverman et J.L., Leonard. 1992. Effects of selenium deficiency on thyroid hormone economy in rats. *Endocrinology*, vol. 131, p. 1787-92.
- Chen, J. et J., Berry. 2003. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases (Review). *Journal of Neurocheministry*, vol. 86, p. 1-12.
- Chen, C., H., Yu, J., Zhao, B., Li, L., Qu, S., Liu, P., Zhang et Z., Chai. 2006. The Roles of Serum Selenium and Selenoproteins on Mercury Toxicity in Environmental and Occupational Exposure. *Environmental Health Perspectives*, vol. 114, no. 2, p. 297-301.
- Chevalier, P., S., Cordier, W., Dab, M., Gérin, P., Gosselin et P., Quénel. 2003. Chapitre 3 Santé environnementale. Dans: Gérin, M., Gosselin, P., Cordier, S., Viau, C., Quénel, P. et Dewailly, É. Environnement et Santé publique. Éditions TEC & DOC, Edisem, Canada, p. 59-86.
- Clarkson, T.W. 1988. Human Toxicology of Mercury. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medecine*, vol. 11, p. 303-317.
- Clarkson, T.W., J.B., Hursh, P.R., Sager et T.L.M., Syversen. 1988. Mercury. Dans: Biological monitoring of toxic metals, sous la dir. de Clarkson, TW., Friberg, L., Nordberg, G.F., et Sager, P.R., Plenum Press, New York, p. 199-246.
- Clarkson, T.W. 2002. The Three Faces of Mercury (Review). *Environmental Health Perspectives*, vol. 110, p. 11-23.
- Clarkson, T.W. et J.J., Strain. 2004. Reviews of specific issues relevant to child development. *Seychelles Medical and Dental Journal*, Special Issue, vol. 7, no. 1, p. 61-66.

- Collaborative Mercury Research Network (COMERN). 2007.  
<http://www.unites.ugam.ca/comern/indexfr.html>. Dernier accès janvier 2007.
- Cooke, P.S., D.R., Holsberger, R.J., Witorsch, P.W., Sylvester, J.M., Meredith, K.A., Treinen, et R.E., Chapin 2004. Thyroid hormone, glucocorticoids, and prolactin at the nexus of physiology, reproduction, and toxicology. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 194, p. 309-335.
- Counter, S.A. et L.H., Buchanan. 2005. Mercury exposure in children: a review. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 198, p. 209-230.
- Crête, M., F., Potvin, P., Walsh, J.-L., Benedetti, M.A., Lefebvre, J.-P., Weber, G., Paillard et J., Gagnon. 1987. Pattern of cadmium contamination in the liver and kidneys of moose and white-tailed deer in Québec. *The Science of the Total Environment*, vol. 66, p. 45-53.
- Cuvin-Aralar, M.L.A. et R.W., Furness. 1991. Mercury and Selenium Interaction: A review. *Ecotoxicology and environmental safety*, vol. 21, p. 348-364.
- de Burbure, C., JP., Buchet, A., Leroyer, C., Nisse, JM., Haguenoer, A., Mutti, *et al.* 2006. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children : evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environmental Health Perspectives*, vol. 114, p. 584-590.
- DeCaprio, A.P., G.W., Johnson, A.M., Tarbell, D.O., Carpenter, J.R., Chiarenzelli, G.S., Morse, A.L., Santiago-Rivera, M.J., Schymura et Akwesasne Task Force on the Environment. 2005. Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure assessment by multivariate statistical analysis of serum congener profiles in an adult Native American population. *Environmental Research*, vol. 98, p. 284-302.
- Dewailly, É., P., Ayotte, S., Bruneau, C., Laliberté, D.C.G., Muir et R.J., Norstrom. 1993. Inuit exposure to organochlorines through the aquatic food chain in Arctic Québec. *Environmental Health Perspectives*, vol. 101, p. 618-620.
- Dewailly, E. 1997. Evaluation of prenatal exposure to organochlorines and heavy metals in Nunavik newborns 1993-1996. Dans: *Environmental Studies, Synopsis of research conducted under the 1995-1997 Northern Contaminants Program* (Jensen J., eds.) Indian and Northern Affairs, Ottawa, Canada, p.293.
- Dolbec, J., M., Mergler, C.-J., Sousa Passos, S., Sousa de Morais et J., Lebel. 2000. Methylmercury exposure affects motor performance of a riverine population of the Tapajós river, Brazilian Amazon. *Int Arch Environ Health*, vol. 73, p. 195-203.

- Donovan, B.T. 1985. Hormones and human behaviour. Cambridge University Press, Cambridge, Angleterre, 223 p.
- Ecobichon, D.J. 2001. Chapter 22 Toxic effects of pesticides. Dans: Casarett and Doull's toxicology: the basis science of poisons, sous la dir. De Klaassen, C.D., J., Doull et L.J., Casarett, 6<sup>e</sup> édition. McGraw-Hill, New York, 1236 p.
- Elinder, C.-G., L., Gerhardsson et G., Oberdoerster. 1988. Biological monitoring of toxic metals – overview. Édité par Clarkson, T.W., Friberg, L., Nordberg, G.F., et P.R., Sager. Dans: Biological monitoring of toxic metals. Plenum Press, New York, p. 1-71.
- Elinder, C.G. 1992. Cadmium as an environmental hazard. *IARC scientific publications*, vol. 118, p. 123-132.
- Enache, M. et Y.T., Prairie. 2002. WA-PLS diatom-based pH, TP and DOC inference models from 42 lakes in the Abitibi clay belt area (Quebec, Canada). *Journal of Paleolimnology*, vol. 27, p. 151-171.
- Environnement Canada. 2004. Le vent et la circulation générale. Service de météorologie du Canada. Dernier accès Octobre 2006.  
[http://www.qc.ec.gc.ca/Meteo/Documentation/Vent\\_fr.html](http://www.qc.ec.gc.ca/Meteo/Documentation/Vent_fr.html).
- Evans, M.S., D., Muir, W.L., Lockhart, G., Stern, M., Ryan et P., Roach. 2005. Persistent organic pollutants and metals in the freshwater biota of the Canadian Subarctic and Arctic: An overview. *Science of the Total Environment*, vol. 351-352, p. 94-147.
- Fisher, CL., DM., Mannino, WH., Herman et H., Frumkim. 1997. Cigarette smoking and thyroid hormone levels in males. *International Journal of Epidemiology*, vol. 26, no. 5, p. 972-7.
- Fisher, B.E. 1999. Most Unwanted: Persistent Organic Pollutants. *Environmental Health Perspectives*, vol. 107, Focus, no.1.
- Fisk, A.T., C.A., de Wit, M., Wayland, Z.Z., Kuzyk, N., Burgess, R., Letcher, B., Braune, R., Norstrom, S., Polischuk Blum, C., Sandau, E., Lie, H.J.S., Larsen, J., Utne Skaare et D.C.G., Muir. 2005. An assessment of the toxicological significance of anthropogenic contaminants in Canadian arctic wildlife. *Science of the Total Environment*, vol. 351-352, p. 57-93.

- Flaherty, C.M., G.G., Sass et K.E., Stiles. 2003. Human Mercury Toxicity and Ice Angler Fish Consumption: Are People Eating Enough to Cause Health Problems? *Risk Analysis*, vol. 23, no. 3, p. 497-504.
- Forget, G. et J., Lebel. 2003. Chapitre 23 Approche écosystémique à la santé humaine. Dans : Gérin, M., Gosselin, P., Cordier, S., Viau, C., Quénel, P. et Dewailly, E. *Environnement et Santé publique. Fondements et pratiques*. Éditions TEC & DOC, Edisem, Canada, p. 593-638.
- Gagnon, F., D., Avar, P., Ayotte, B., Gingras, J., Grondin, E., Harmsen et D., Pereg. 2003. Chapitre 30 Groupes à risques particuliers. Dans: Gérin, M., Gosselin, P., Cordier, S., Viau, C., Quénel, P. et Dewailly, É. *Environnement et Santé publique*. Éditions TEC & DOC, Edisem, Canada, p.779-820.
- Gasparoni, A., M., Autelli, M.F., Ravagni-Probizer, A., Bartoli, M., Regazzi-Bonora, G., Chirico et G., Rondini. 1998. Effect of passive smoking on thyroid function in infants. *European Journal of Endocrinology*, vol. 138, no. 4, p. 379-82.
- Gauthier, N. 1998. Enseignement de la météorologie. Cours SCT 2612, Département des Sciences de la Terre, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada.
- Ginsberg, J., I.R., Hart, I.B., Rosen, S.R., Salisbury, R., Volpé, P.G., Walfish et J.R., Wall. 2000. Dépliant de la Fondation canadienne de la Thyroïde. <http://www.thyroid.ca/Depliant/CP01.html>. Dernier accès Octobre 2005.
- Gladen B., W., Rogan, P., Hardy, J., Thullen, J., Tingelstad et M., Tully. 1988. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethène transplacentally and through human milk. *Journal of Pediatrics*, vol. 113, p. 991-995.
- Glooschenko, V., C., Downes, R., Frank, H.E., Braun et E.M., Addison. 1988. Cadmium levels in Ontario moose and deer in relation to soil sensitivity to acid precipitation. *The Science of the Total Environment*, vol. 71, p. 173-186.
- Gochfeld, M. et J., Burger. 2005. Good Fish/Bad Fish: A composite Benefit-Risk by dose Curve. *Neurotoxicology*, vol. 26, no. 4, p. 511-520.
- Goldman, L.R., M.W., Shannon et Committee on Environmental Health. 2001. Technical Report: Mercury in the Environment: Implications for Pediatricians. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*, vol. 108, no. 1, p. 197-205.



- Gouvernement du Québec. 2006. Innus (Montagnais). Gouvernement du Québec, Secrétariat aux affaires autochtones. Dernier accès Octobre 2006.  
[http://www.saa.gouv.qc.ca/relations\\_autochtones/profils\\_nations/innus.htm](http://www.saa.gouv.qc.ca/relations_autochtones/profils_nations/innus.htm)
- Goyer, R.A. et T.W., Clarkson. 2001. Chapter 23 Toxic effects of metals. Dans: Casarett and Doull's toxicology: the basis science of poisons, sous la dir. De Klaassen, C.D., J. Doull et L.J., Casarett, 6<sup>e</sup> édition. McGraw-Hill, New York, 1236 p.
- Grandjean, P., P., Weihe, P.J., Jorgensen, T., Clarkson, E., Cernichiari et T., Videro. 1992a. Impact of maternal seafood diet on foetal exposure to mercury, selenium and lead. *Archives of Environmental Health*, vol. 47, no. 3, p. 185-195.
- Grandjean, P., D., Nielson, P.J., Jorgensen et M., Horder. 1992b. Reference intervals for trace elements in blood: significance of risk factors. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, vol. 52, p. 321-337.
- Grandjean, P., P., Weihe, R.F., White, F., Debes, S., Araki, K., Yokoyama, K., Murata, N., Sorensen, R., Dahl et P.J., Jorgensen. 1997. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 19, p. 417-428.
- Guide de l'InVS. 20002. Dépistage du saturnisme infantile autour des sources industrielles de plomb. Tome 2. Direction Générale de la Santé, Sous Direction de la gestion des risques des milieux, Bureau Bâtiment, Bruit et milieu de travail (SD7C), Sous Direction des pathologies et de la santé, Bureau des maladies chroniques enfants et vieillissement (SD5D), DRASS, Rhône, Alpes.
- Gupta, P. et A., Kar. 1999. Cadmium induced thyroid dysfunction in chicken: hepatic type I iodothyronine 5'-monodeiodinase activity and role of lipid peroxidation. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, vol. 123, p. 39-44.
- Hagmar, L., M., Persson-Moschos, B., Akesson et A., Schütz. 1998. Plasma levels of selenium, selenoprotein P and glutathione peroxidase and their correlations to fish intake and serum levels of thyrotropin and thyroid hormones: A study on Latvian fish consumers. *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 52, p. 796-800.
- Hagmar, L. 2003. Polychlorinated Biphenyls and Thyroid Status in Humans: A Review. *Thyroid*, vol. 13, no. 11, p. 1021-1027.

- Hansen, J.C. et A.P., Gilman. 2005. Exposure of arctic populations to methylmercury from consumption of marine food: an updated risk-benefit assessment. *International Journal of Circumpolar Health*, vol. 64, no. 2, p. 121-136.
- Harris, S. et B.L., Harper. 2001. Lifestyles, Diets, and Native American Exposure Factors Related to Possible Lead Exposures and Toxicity. *Environmental Research*, vol. 86, p. 140-148.
- Hawkes, W.C. et N.L., Keim. 2003. Dietary Selenium Intake Modulates Thyroid Hormone and Energy Metabolism in Men. American Society for Nutritional Sciences. *Journal of Nutrition*, vol. 133, p. 3443-3448.
- Herbrandson, C. 2007. Human Anatomy. Learning the Endocrine System Chapter 20. Academic web by Kellogg Community College.  
<http://academic.kellogg.edu/herbrandsonc/index.html>. Dernier accès Août 2007.
- Hermanson, M.H. et J.R., Brozowski. 2005. History of Inuit Community Exposure to Lead, Cadmium, and Mercury in Sewage Lake Sediments. *Environmental Health Perspectives*, vol. 113, no. 10, p. 1308-1312.
- Hightower, J.M. et D., Moore. 2003. Mercury Levels in High-End Consumers of Fish. *Environmental Health Perspectives*, vol. 111, no. 4, p. 604-608.
- Högberg, J. et J., Alexander. 1986. Selenium. Édité par: Fiberg, L., Nordberg, G.F., and Vouk, V. Dans: Handbook on the toxicology of metals, 2<sup>nd</sup> edition. Elsevier Science Publishers, New York, p. 482-520.
- Holben, D.H. et A.M., Smith. 1999. The diverse role of selenium within selenoproteins: A review. *The Journal of American Dietetic Association*, vol. 99, no. 7, p. 836-843.
- Hontela, A., J.B., Rasmussen, C., Audet et G., Chevalier. 1992. Impaired cortisol stress response in fish from environments polluted by PAHs, PCBs, and mercury. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 22, p. 278-283.
- Hontela, A., P., Dumont, D., Duclos et R., Fortin. 1995. Endocrine and metabolic dysfunction in yellow perch, *Percha flavescens*, exposed to organic contaminants and heavy metals in the St. Lawrence River. *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 14, p. 725-731.
- Hontela, A., C., Danierl et A.C., Ricard. 1996. Effects of acute and subacute exposures to cadmium on the interrenal and thyroid function in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Aquatic Toxicology*, vol. 35, p. 171-182.

- Horvat, M., N., Nolde, V., Fajon, V., Jereb, M., Logar, S., Lojen, R., Jacimovic, I., Falnoga, Q., Liya, J., Faganeli et D., Drobne. 2002. Total mercury, methylmercury and selenium in mercury polluted areas in the province Guizhou, China. *The Science of the Total Environment*, vol. 304, p. 231-256.
- Hu, H. 1998. Chapter 397: Heavy metal poisoning. Dans: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds). *Harrison's principles of Internal medicine*, 14<sup>th</sup> eds., New York, p. 2564-2569.
- Imura, N. et A., Naganuma. 1991. Possible mechanism of detoxifying effect of selenium on the toxicity of mercury compounds. Édité par: Suzuki, T., Imura, N. and Clarkson, T.W. Dans: *Advances in mercury toxicology*, Plenum Press, New York, p. 275-288.
- Jacobson, S.W., G.G., Fein, J.L. Jacobson *et al.* 1985. The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Development*, vol. 56, p. 856-860.
- Jacobson, J.L., S.W., Jacobson et H.E.B., Humphrey. 1990a. Effects of in utero exposure to polychlorinated-biphenyls and related contaminants on cognitive-functioning in young children. *Journal of Pediatrics*, vol. 116, p. 38-45.
- Jacobson, J.L., S.W., Jacobson et H.E.B., Humphrey. 1990b. Effects of exposure to PCBs and related contaminants on growth and activity in children. *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 12, p. 319-326.
- Jacobson, J.L., S.W., Jacobson et H.E.B., Humphrey. 1996. Effects of in utero exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and related contaminants on cognitive functioning in young children. *Journal of Pediatrics*, vol. 116, p. 38-45.
- Jacobson, J.L. et S.W., Jacobson. 1997. Evidence for PCBs as neurodevelopmental toxicants in humans. *Neurotoxicology*, vol. 18, no. 2, p. 415-424.
- Jones, K.C. et P., Voogt. 1999. Persistent organic pollutants (POPs): state of the science. *Environmental Pollution*, vol. 100, p. 209-221.
- Johansen, P., D., Muir, G., Asmund et F., Riget. 2004. Contaminants in the traditional Greenland diet. Technical Report no. 492. National Environmental Research Institute, Ministry of the Environment, Denmark, 72 p.
- Jonhson, B.L., H.E., Hicks, D.E., Jones, W., Cibulas et C.T., De Rosa. 1998. Public Health Implications of Persistent Toxic Substances in The Great Lakes and St-Lawrence Basins. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human



Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substance and Disease Registry.

Kantola, M., R., Purkunen, P., Kröger, A., Tooming, J., Juravskaja, M., Pasanen, K., Seppänen, S., Saarikoski et T., Vartiainen. 2004. Selenium in pregnancy: is selenium an active defective ion against environmental chemical stress? *Environmental Research*, vol. 96, p. 51-61.

Khaniki, G.R.J., I., Alli, E., Nowroozi et R., Nabizadeh. 2005. Mercury Contamination in Fish and Public Health Aspects: A Review. *Pakistan Journal of Nutrition*, vol. 4, no. 5, p. 276-281.

Khotimchenko, M., I., Sergushchenko et Y., Khotimchenko. 2004. The effects of low-esterified pectin on lead-induced thyroid injury in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 17, p. 67-71.

Kim, E.A., H.-K., Cheong, K.-D., Joo, J.-H., Shin, J.L., Lee, S.-B., Choi, M.-O., Kim, I.J., Lee et D.M., Kang. 2007. Effect of manganese exposure on the neuroendocrine system in welders. *Neurotoxicology*, vol. 28, p. 263-269.

Kodavanti, P.R., D.S., Shin, H.A., Tilson et G.J., Harry. 1993. Comparative effects of two polychlorinated biphenyl congeners on calcium homeostasis in rat cerebellar granule cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 123, no. 1, p. 97-106.

Köhrle, J. 1998. The trace element selenium and the thyroid gland. *Biochimie*, vol. 81, p. 527-533.

Kuhnlein, H.V., O., Receveur, H.M., Chan et E., Loring. 2000. Assessment of dietary benefit/risk in Inuit communities. Centre for Indigenous Peoples' Nutrition and Environment, McGill University, Ste-Anne-de-Bellevue, Québec, Canada, 377 p.

Kuhnlein, H.V., V., Barthet, A., Farren, E., Falahi, D., Leggee, O., Receveur et P., Berti. 2006. Vitamins A, D, and E in Canadian Arctic traditional food and adult diets. *Journal of Food Consumption and Analysis*, vol. 19, p. 495-506.

Lafuente, A. et A.I., Esquifino. 1998. Cadmium does not pulsatile prolactin secretion through TRH. *BioMetals*, vol. 11, p. 235-241.

Langer, P. 1998. Polychlorinated Biphenyls and the Thyroid gland-Minireview. *Endocrine Regulations*, vol. 32, p. 193-203.

Langer, P. 2005. Review: Persistent Organochlorinated Polluants (POPs) and Human Thyroid. *Endocrine Regulations*, vol. 39, p. 53-68.

- Langer, P., M., Tajtáková, G., Fodor, A., Kočan, P., Bohov, J., Michálek et A., Krezel 1998. Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls. *European Journal of Endocrinology*, vol. 139, p. 402-409.
- Langer, P., M., Tajtáková, A., Kocan, J., Petrik, J., Koska, L., Ksinantova, Z., Radikova, R., Imrich, Y., Shishiba, T., Trnovec, E., Sebokova et K., Iwar. 2004. Preliminary fundamental aspects on the thyroid volume and function in the population of long term heavily polluted area in East Slovakia. *Organohalogen compounds*, vol. 66, p. 3532-3537.
- Lawn, J., D., Harvey, F., Hill et D., Brulé. 2002. Le point sur les enquêtes nutritionnelles menées auprès de collectivités isolées du Nord canadien. Ministère des Affaires indiennes et du Nord Canadien, 57 p.
- Lebel, J., D., Mergler, M., Lucotte, M., Amorim, J., Dolbec, D., Miranda, G., Arantes, I., Rheault et P., Pichet. 1996. Evidence of Early Nervous System Dysfonctions in Amazonian Populations Exposed to Low-Level of Metylmercury. *Neurotoxicology*, vol. 17, no. 1, p. 157-168.
- Lebel J., D., Mergler, F., Branches, M., Lucotte, M., Amorim, F., Larribe et J., Dolbec. 1998. Neurotoxic Effects of Low-Level Metylmercury Contamination in the Amazonian Basin. *Environmental Research*, vol. 79, p. 20-32.
- Lebel, J. 2003. Un focus : LA SANTÉ. Une approche écosystémique. Le Centre de recherches pour le développement international (CRDI), Ottawa, Canada, 100 p. [www.crdi.ca/un\\_focus](http://www.crdi.ca/un_focus). Dernier accès Février 2005.
- Le Manuel Merck. 2000. Le Manuel Merck. Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique. Troisième Édition Française, Édition du Centenaire, Paris, 2793 p.
- Le Marec, B. 2000 Erreurs Innées du métabolisme. Institut Mère-Enfant, annexe pédiatrique, Hôpital sud, France, Cedex 2, p. 1-6.
- Lepš, J. et P., Šmilauer. 2003. Multivariate Analysis of ecological data using CANOCO. Cambridge University Press, New York, USA, 269 p.
- Lonky, E., J., Reihmann, T., Darvill, J., Mather, Sr. et H., Daly. 1996. Neonatal Behavior Assessment Scale performance in humans influenced by maternal consumption of environmentally contaminated Lake Ontario fish. *Journal of Great Lakes Research*, vol. 22, no. 2, p. 198-21.



- López, C.M., A.E., Piñeiro, N., Núñez, A.M., Avagnina, E.C., Villaamil et O.E., Roses. 2000. Thyroid hormone changes in males exposed to lead in the Buenos Aires area (Argentina). *Pharmacological Research*, vol. 2, no.6, p. 599-602.
- Lotter, A.F., H.J.B., Birks, W., Hofmann et A., Marchetto. 1997. Modern diatom, cladocera, chironomid, and chrysophyte cyst assemblages as quantitative indicators for reconstruction of past environmental conditions in the Alps. I. Climate. *Journal of Paleolimnology*, vol. 18, p. 395-420.
- Lucchini, R., E., Albini, I., Cortesi, D., Placidi, E., Bergamaschi, F., Traversa et L., Alessio. 2000. Assessment of neurobehavioral performance as a function of current and cumulative occupational lead exposure. *Neurotoxicology*, vol. 21, p. 805-811.
- Lucchini, R., S., Calza, D., Camerino, P., Carta, A., Decarli, G., Parrinello et al. 2003. Application of a latent variable model for a multicenter study on early effects due to mercury exposure. *Neurotoxicology*, vol. 24, no. 4-5, p. 605-616.
- Lucotte, M., R., Canuel, S., Boucher de Grosbois, M., Amyot, R., Anderson, P., Arp, L., Atikesse, J., Carreau, H.M., Chan, S., Garceau, D., Mergler, C., Ritchie, M.J., Robertson et C., Vanier. 2005. An ecosystem approach to describe the mercury issue in Canada: from mercury sources to human health. Édité par: Pirrone, N. and Mahaffey, K.R. Dans: Dynamics of mercury pollution on regional and global scales: atmospheric processes and human exposures around the world.
- Mahaffey, K.R., R.P., Clickner et C.C., Bodurow. 2004. Blood Organic Mercury and Dietary Mercury Intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000. *Environmental Health Perspectives*, vol. 112, no. 5, p. 562-570.
- Mailhot, J. 1993. Au pays des Innus : les gens de Sheshatshit. Recherches amérindiennes au Québec, Montréal, 184 p.
- Malven, P.V. 1993. Mammalian Neuroendocrinology. CRC Press, Boca Raton, Flor., 256 p.
- Marieb, E.N. 1999. Anatomie et physiologie humaine. Éditions de renouveau pédagogique inc. Deuxième Édition, Montréal, 1198 p.
- Martin C.R. 1985. Endocrine System. Oxford University Press, Oxford, New York, 1009 p.
- Mergler, D., G., Huel, R., Baldwin, A., Iregren, S., Bélanger, M., Baldwin, R., Tardif, A., Smargiassi et L., Martin. 1994. Nervous system dysfunction among workers

- with long-term exposure to manganese. *Environmental Research*, vol. 64, p. 151-180.
- Mergler, D. 1998. Nervous System. Chapitre 7. Édité par : Stellman, J., M. Dans: Encyclopaedia of Occupational Health and Safety, volume 1, 4<sup>th</sup> edition. National Labour Office, Genève, p. 7.13-7.25.
- Mergler, D., S., Bélanger, F., Larribe, M., Panisset, R., Bowler, M., Baldwin, J., Lebel et K., Hudnell. 1998. Preliminary Evidence of Neurotoxicity Associated With Eating Fish From the Upper St. Lawrence River Lakes. *NeuroToxicology*, vol. 19, no. 4-5, p. 691-701
- Mergler, D., M., Baldwin, S., Bélanger, F., Larribe, A., Beuter, R., Bowler, M., Panisset, R., Edwards, A., De Geoffroy, M.P., Sassine et K., Hundell. 1999. Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunctions: Results from a community based study, *Neurotoxicology*, vol. 20, no. 2-3, p. 327-342.
- Mergler, D., H.A., Anderson, L.H.M., K.R., Chan, Mahaffey, M., Murray, M., Sakamoto et A.H., Stern. 2007. Methylmercury Exposure and Health Effects in Humans: A worldwide Concern. *Ambio*, vol. 36, no. 1, p. 3-11.
- Miller, G.D. and S.M., Groziak. 1997. Essential and nonessential mineral interactions. Édité par: Massaro, E.J. Dans: Handbook of human toxicology. CRC Press, New York, p. 369-407.
- Muir, D., B., Braune, B., DeMarch, R., Norstrom, R., Wagemann, L., Lockhart, B., Hargrave, D., Bright, R., Addison, J., Payne et K., Reimer. 1999. Spatial and temporal trends and effects of contaminants in the Canadian Arctic marine ecosystem: a review. *The Science of the Total Environment*, vol. 230, p. 83-144.
- Mutti, A., E., Bergamaschi, R., Alinovi, R., Lucchini, M.V., Vettori et I., Franchini. 1996. Serum prolactin in subjects occupationally exposed to manganese. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, vol. 26, p. 10-17.
- Mutti, A. et A., Smargiassi. 1998. Selective vulnerability of dopaminergic systems to industrial chemicals: risk assessment of related neuroendocrine changes. *Toxicology and Industrial Health*, vol. 14, p. 311-323.
- Myers, G.J., P.W., Davidson, C., Cox, C.F., Shamlaye, E., Cernichiari et T.W., Clarkson. 2000. Twenty-Seven Years Studying the Human Neurotoxicology of Methylmercury Exposure. *Environmental Research*, vol. 83, p. 275-285.

- Myers, G.J., P.W., Davidson, C., Cox, C.F., Shamlaye, D., Palumbo, E., Cernichiari, J., Sloane-Reeves, G.E., Wilding, J., Kost, L.-S., Huang et T.W., Clarkson. 2003. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *The Lancet*, vol. 361, no. 17, p. 1686-1692.
- National Research Council (NRC). 2000. Executive Summary from Toxicological Effects of Methylmercury. Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury. National Academy Press, Washington, DC, 344 p.
- Navarro-Alarcón, M. et M.C., López-Martínez. 2000. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. *The Science of the Total Environment*, vol. 249, p. 347-371.
- Panisset, J.-C., É., Dewailly et H., Doucet-Leduc. 2003. Chapitre 14 Contamination alimentaire. Dans: Gérin, M., Gosselin, P., Cordier, S., Viau, C., Quénel, P. et Dewailly, É. Environnement et Santé publique. Éditions TEC & DOC, Edisem, Canada, p. 369-395.
- Park, S.T., K.T., Lim, Y.T., Chung et S.U., Kim. 1996. Methyl mercury induced toxicology in cerebral neuron cells is blocked by an anti-oxydant and NMDA receptor antagonism. *Neurotoxicology*, vol. 17, p. 169-175.
- Pienitz, R., J.P., Smol et H.J.B., Birks. 1995. Assessment of freshwater diatoms as quantitative indicators of past climatic change in the Yukon and Northwest Territories, Canada. *Journal of Paleolimnology*, vol. 13, p. 21-49.
- Prummel, M.F. et W.M., Wiersinga. 1993. Smoking and risk of Graves' disease. *Jama*, vol. 269, no. 4, p. 479-82.
- Rabinowitz, M.B., G.W., Wetherill et J.D., Kopple. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. 1976. *Journal Clinical Investigation*, vol. 58, p. 260-70.
- Rayman, M.P. 2000. The importance of selenium to human health (Review). *The Lancet*, vol. 356, p. 233-241.
- Reavie, E.D. et J.P., Smol. 2001. diatom-environmental relationships in 64 alkaline southeastern Ontario (Canada) lakes: a diatom-based model for water quality reconstructions. *Journal of Paleolimnology*, vol. 25, p. 25-42.
- Receveur, O. et H.V., Kuhnlein. 1998. Benefits of traditional food in Dene/Metis communities. *International Journal of Circumpolar Health*, vol. 57, no. supplémentaire 1, p. 219-221.

- Rhainds, M., P., Levallois, E., Dewailly et P., Ayotte. 1999. Lead, mercury and organochlorine compound levels in cord blood in Quebec, Canada. *Archives of Environmental Health*, vol. 54, no 1, p. 40-47.
- Rogan W., B., Gladen, J., McKinney, N., Carreras, P., Hardy, J., Thullen, J., Tingelstad et M., Tully. 1986. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *Journal of Pediatrics*, vol. 109, p. 335-341.
- Samson, C. et J., Pretty. 2006. Environmental and health benefits of hunting lifestyles and diets for the Innu of Labrador. *Food Policy*, vol. 31, p. 528-553.
- Santé Canada. 2001. Guide de pratique clinique du personnel infirmier en soins primaires. Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits. Chapitre 10 Hématologie, métabolisme et endocrinologie. Ministre de la Santé. Ministre des Travaux publics et services gouvernementaux, Canada, p.13-17.
- Santé Canada. 2004. Le cadmium. Le plomb. Santé de l'environnement et du milieu de travail. Dernier accès Février 2004. [http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/doc\\_sup-appui/cadmium/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/doc_sup-appui/cadmium/index_f.html). [http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/doc\\_sup-appui/lead-plomb/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/doc_sup-appui/lead-plomb/index_f.html)
- Santé Canada. 2005. BPC. Votre santé et vous. Dernier accès Février 2005. [http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/envIRON/pcb-bpc\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/envIRON/pcb-bpc_f.html).
- Santé Canada. 2006. Le manganèse. Le sélénium. Santé de l'environnement et du milieu de travail. [http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/doc\\_sup-appui/manganese/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/doc_sup-appui/manganese/index_f.html). [http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/doc\\_sup-appui/selenium/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/doc_sup-appui/selenium/index_f.html). Dernier accès le Décembre 2006.
- Saviuc, P. et N.F, Sam-Lai. 2004. Méthylmercure et consommation de poissons : effets-VTRs-impact. Group d'Études en Toxicologie, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, cedex 9, p. 31.
- Scheuhammer, A.M., J.A., Perrault, E., Routhier, B.M., Braune et G.D., Campbell. 1998. Elevated lead concentrations in edible portions of game birds harvested with lead shot. *Environmental Pollution*, vol. 102, p. 251-257.
- Schweizer, U., A.U., Bräuer, J., Köhrle, R., Nitsch et N.E., Savaskan. 2004. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. (Review) *Brain Research Reviews*, vol. 45, p. 164-178.
- Seegal, R. 2004. A review of the neurotoxicity of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls. *Organohalogen compounds*, vol. 66, p. 3597-3602.

- Shamlaye, C., P.W, Davidson et G.J., Myers. 2004. The Seychelles Child Development Study: two decades of collaboration. *SMDJ Seychelles Medical and Dental Journal*, Special Issue 7, no. 1, p. 92-99.
- Sher, L. 2001. Role of thyroid hormones in the effects of selenium on mood, behavior, and cognitive function. *Medical Hypotheses*, vol. 57, no. 4, p. 480-483.
- Sherrod, B.L. 1999. Gradient analysis of diatom assemblages in a Puget Sound salt marsh: can such assemblages be used for quantitative paleoecological reconstructions? *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeocology*, vol. 149, p.213-226.
- Smargiassi, A. et A., Mutti. 1999. Peripheral biomarkers and exposure to manganese. *Neurotoxicology*, vol. 20, p. 401-406.
- Stern, A.H. 2005. A review of the studies of the cardiovascular health effects of methylmercury with consideration of their suitability for risk assessment. *Environmental Research*, vol. 98, p. 133-142.
- Suzuki, T., N., Imura et T.W., Clarkson. 1991. Advances in mercury toxicology. Plenum Press, New York, 490 p.
- Tabacova, S. 1986. Maternal exposure to environmental chemicals. *Neurotoxicology*, vol. 7, p. 421-440.
- Takser, L., D., Mergler, S., de Grosbois, A., Smargiassi et J., Lafond. 2004a. Blood manganese content at birth and cord serum prolactin levels. *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 26, p. 811-815.
- Takser, L., J., Lafond, M., Bouchard, G., St-Amour et D., Mergler. 2004b. Manganese levels during pregnancy and at birth: relation to environmental factors and smoking in a Southwest Quebec population. *Environmental Research*, vol. 95, p. 119-125.
- Takser, L., D., Mergler et J., Lafond. 2005a. Very low level environmental exposure to lead and prolactin levels during pregnancy. *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 27, p. 505-508.
- Takser, L, D., Mergler, M., Baldwin, S., de Grosbois, A., Smargiassi et J., Lafond. 2005b. Thyroid Hormones in Pregnancy in Relation to Environmental Exposure to Organochlorine Compounds and Mercury. *Environmental Health Perspectives*, vol. 113, no. 8, p. 1039-1045.



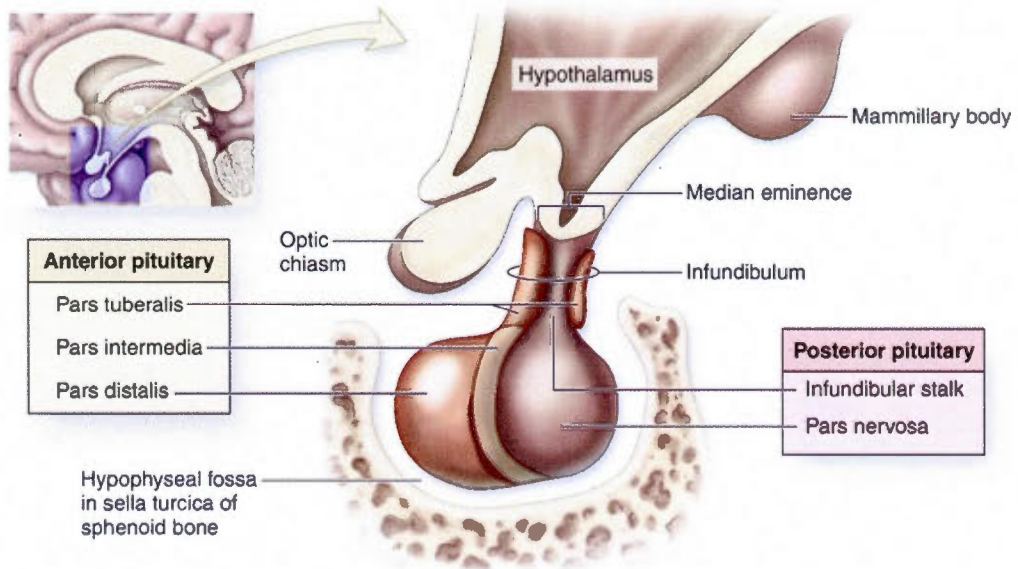
- Ter Braak, C.J.F. 1987. Unimodal models to relate species to environment. Doctoral thesis, University of Wageningen, The Netherlands.
- Ter Braak, C.J.F. 1988a. CANOCO-A ForTRAN program for canonical community ordination by [partial] [detrended] [canonical] correspondence analysis, principal components analysis and redundancy analysis (version 2.1). Technical Report LWA-88-02, GLW, Eageningen.
- Ter Braak, C.J.F. 1988b. Partial canonical correspondence analysis. In H.H. Bock, (ed.), *Classification and related methods of data analysis*, 551-558. North Holland, Amsterdam.
- Ter Braak, C.J.F. 1990. Update notes: CANOCO version 3.10. Agricultural Mathematics Group, Wageningen, 35 p.
- Ter Braak, C.J.F.. et P., Šmilauer. 2002. CANOCO 4.5. CANOCO Reference Manual and CanoDraw for Windows User's Guide: Software for Canonical Community Ordination (version 4.5). Microcomputer Power, New York, USA, 500 p.
- Touraine, P.A. K. 2006. La prolactine : de multiples actions aux mécanismes peu connus. INSERM U344, Endocrinologie moléculaire, Faculté de Médecine Necker Enfants malades, Paris. Dernier accès Janvier 2006.  
<http://www.gyneweb.fr/sources/revues/referenc/v1n3/prolactine.html>
- Ulanova, A. et P., Snoeijs. 2006. Gradient of epilithic diatom communities in the Baltic Sea proper. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, vol. 68, p. 661-674.
- United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA). 2006. Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs)- Fish Advisories. Reports and Chemical Fact Sheets. Public Health implications of exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs), 31 p.
- Utiger, R.D. 1998. Effects of smoking on thyroid function. *European Journal of Endocrinology*, vol. 138, p. 368-69.
- Vallack, H.W., D.J., Bakker, I., Barndt, E., Broström-Lundén, A., Brouwer, K.R., Bull, C., Gough, R., Guardans, I., Holoubek, B., Jansson, R., Koch, J., Kuylenstierna, A., Lecloux, D., Mackay, P., McCutcheon, P., Mocarelli et R.D.F., Taalman. 1998. Controlling persistent organic pollutants- what next? *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 6, p. 143-175.

- Van Oostdam, J., A. Gilman, É., Dewailly, P., Usher, B., Wheatley, H., Kuhnlein, S., Neve, J., Walker, B., Tracy, M., Feeley, V., Jerome et B., Kwavnick. 1999. Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: a review. *The Science of the Total Environment*, vol. 230, p. 1-82.
- Van Oostdam, J., S.G., Donaldson, M., Feeley, D., Arnold, P., Ayotte, G., Bondy, L., Chan, É., Dewailly, C.M., Furgal, H., Kuhnlein, E., Loring, G., Muckle, E., Myles, O., Receveur, B., Tracy, U., Gill et S., Kalhok. 2005. Human health implications of environmental contaminants in Arctic Canada: a review. *The Science of the Total Environment*, vol. 351-352, p. 165-246.
- Verity, M.A. 1999. Manganese neurotoxicity: A mechanistic hypothesis. *Neurotoxicology*, vol. 20, no. 2-3, p. 489-498.
- Walker, B.J., L., Seddon, E., McMullen, J., Houseman, K., Tofflemire, A., Corriveau, J.-P., Weber, C., Mills, S., Smith et J., Van Oostadam. 2003. Organochlorine levels in maternal and umbilical cord blood plasma in Arctic Canada. *The Science of the Total Environment*, vol. 302, p. 27-52.
- Watanabe, C., K., Yin, Y., Kasanume et H., Satoh. 1999. In utero exposure to methylmercury and Se deficiency converge on the neurobehavioral outcome in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, vol. 21, no. 1, p. 83-88.
- Watanabe, C. 2002. Modification of Mercury Toxicity by Selenium: Practical Importance? Review. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, vol. 196, p. 71-77.
- Wheatley, M.A. 1996. The Importance of Social and Cultural Effects of Mercury on Aboriginal Peoples. *Neurotoxicology*, vol. 17, no. 1, p. 251-256.
- Wheatley, B. et S., Paradis. 1996. Balancing Human Exposure, Risk and Reality: Questions Raised by the Canadian Aboriginal Methylmercury Program. *Neurotoxicology*, vol. 17, no. 1, p. 241-249.
- Wheatley, B. et M.A., Wheatley. 2000. Methylmercury and the health of indigenous peoples: a risk management challenge for physical and social sciences and for public health policy. *The Science of the Total Environment*, vol. 259, p. 23-29.
- Williams, F., R., Robertson et M., Roworth. 1999. Scottish Centre for Infection and Environmental Health: Detailed profile of 25 major organic and inorganic substances. 1<sup>st</sup> ed. Glasgow: SCEIH.

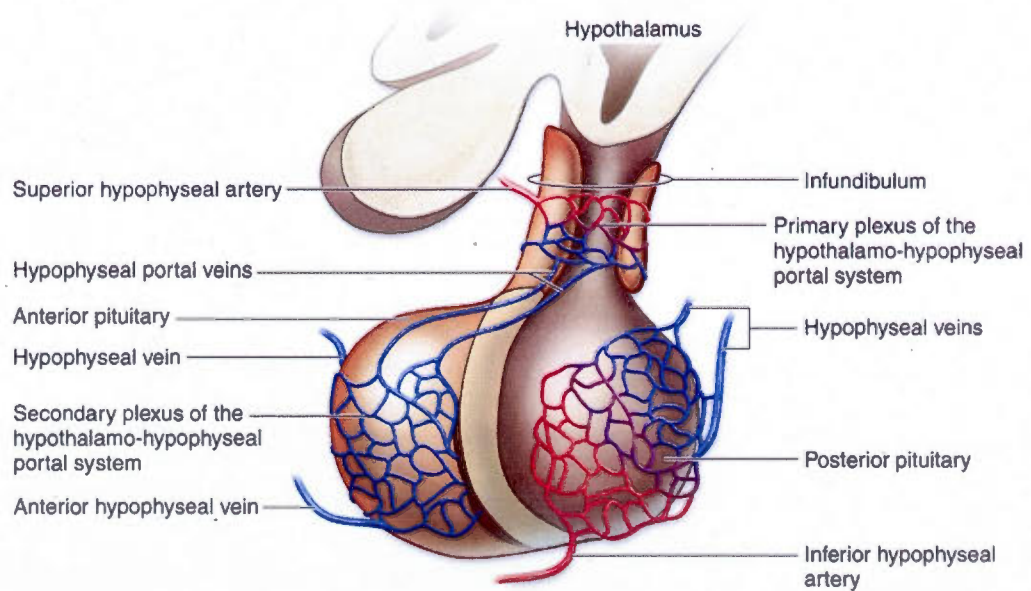
- World Health Organization (WHO). 1987. Environmental Health Criteria 58 Selenium. World Health Organization, Genève, 306 p.
- WHO. 1989. International Program on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 86: Mercury- Environment aspects. World Health Organization, Genève, 115 p.
- WHO. 1990. Environmental Health Criteria 101 Methylmercury. World Health Organization, Genève, 144 p.
- WHO. 2003. Polychlorinated Biphenyls: Human Health Aspects. International Concise Chemical Assessment Document 55. International Programme of Chemical Safety (IPCS). WHO, Geneva, 87 p.
- Wong, K.C. et M.Y., Huang. 1981. Children born to PCB poisoned mothers. *Clin Med (Taipei)*, vol. 7, p. 83-87.
- Wong, M. 1986. Chemical Residues in Fish and Wildlife Harvested in Northern Canada. Environmental Studies, no. 46, Department of Indian Affairs and Northern Development, Ottawa, Ontario, Canada.
- Wong, P.W. et I.N., Pessah, 1996. Ortho-substituted polychlorinated biphenyls alter calcium regulation by a ryanodine receptor-mediated mechanism: Structural specificity toward skeletal- and cardiac-type microsomal calcium release channels. *Molecular Pharmacology*, vol. 49, p. 740-751.
- Yokoo, E.M., J.G., Valente, L., Grattan, S.L., Schmidt, I., Platt et E., Silbergeld. 2003. Low level methylmercury exposure affects neuropsychological function in adults. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, vol. A84, p. 204-210.
- Zayed, J., M., Panisset et D., Mergler. 2003. Chapitre 27 Système nerveux. Dans: Gérin, M., Gosselin, P., Cordier, S., Viau, C., Quénel, P. et É., Dewailly. Environnement et Santé publique. Éditions TEC & DOC, Edisem, Canada, p. 699-712.
- Zheng, W., H., Shen, W.S., Blaner, Q., Zhao, X., Ren et J.H., Graziano. 1996. Chronic Lead Exposure Alters Transthyretin Concentrations in Rat Cerebrospinal Fluid: The Role of the Choroid Plexus. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 139, p. 445-450.

Zoeller, R.T., A.L.S., Dowling, C.T.A., Herzig, E.A., Iannacone, K.J., Gauger et R., Bansal. 2002. Thyroid Hormone, Brain Development, and the Environment. *Environmental Health Perspectives*, vol. 110, no. supplémentaire 3, p. 355-361.

**ANNEXE A: Anatomie plus détaillée de l'hypophyse humaine (en anglais)**  
(Tirée de Herbrandson, 2007)



**A) Les différentes parties structurales de l'hypophyse**



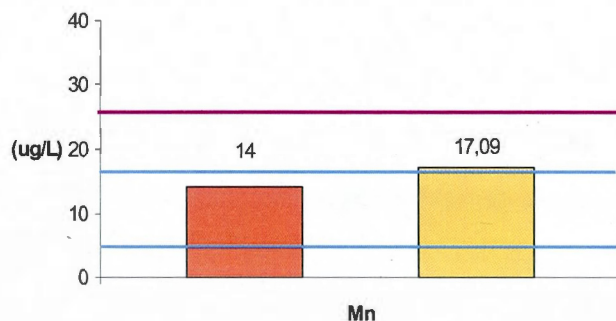
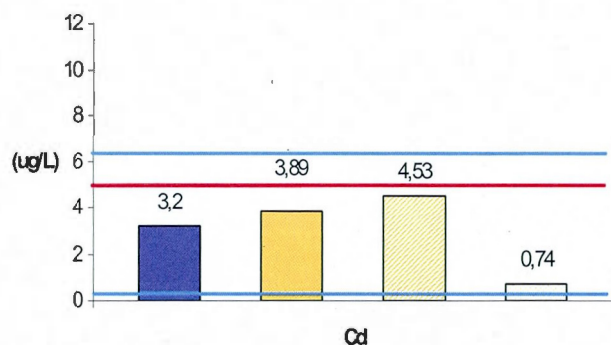
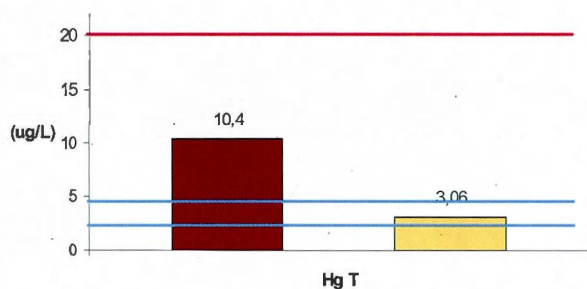
**B) Le système porte hypothalamo-hypophysaire**



## ANNEXE B: Exemple de document remis aux participants (printemps 2005)

### BLOOD METALS

Id : \_\_\_\_\_



#### SHESHATSHIU STUDY ALL PARTICIPANTS RESULTS

- Mean values of different Blood Contaminants
- Mean Smoker Blood Cd
- Mean No Smoker Blood Cd

#### PERSONNAL RESULTS

- Hg T (Total Blood Mercury)
- Cd (Blood Cadmium)
- Mn (Blood Manganese)
- Pb (Blood Lead)
- Se (Blood Selenium)

#### REFERENCE VALUES

##### *Toxicology Center of Québec*

Reference blood value of different contaminant (INSPQ, 2001)

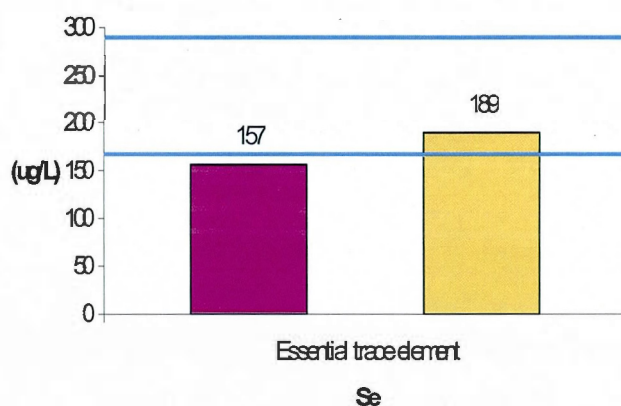
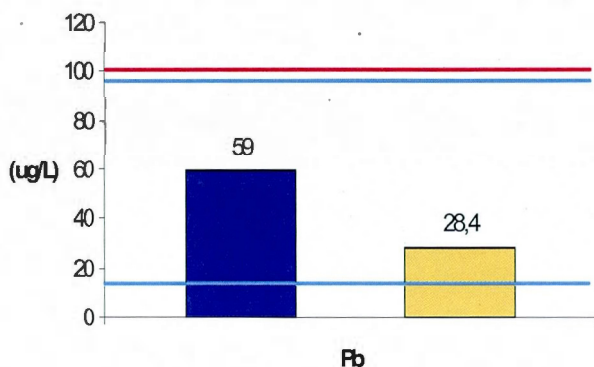
Optimal Blood Mn limit

##### *Health Canada Guidelines*

Blood value of different contaminant

## BLOOD METALS

Id : \_\_\_\_\_



### SHESHATSHIU STUDY ALL PARTICIPANTS RESULTS

- Mean values of different Blood Contaminants
- Mean Smoker Blood Cd
- Mean No Smoker Blood Cd

### PERSONNAL RESULTS

- Hg T (Total Blood Mercury)
- Cd (Blood Cadmium)
- Mn (Blood Manganese)
- Pb (Blood Lead)
- Se (Blood Selenium)

### REFERENCE VALUES

#### *Toxicology Center of Québec*

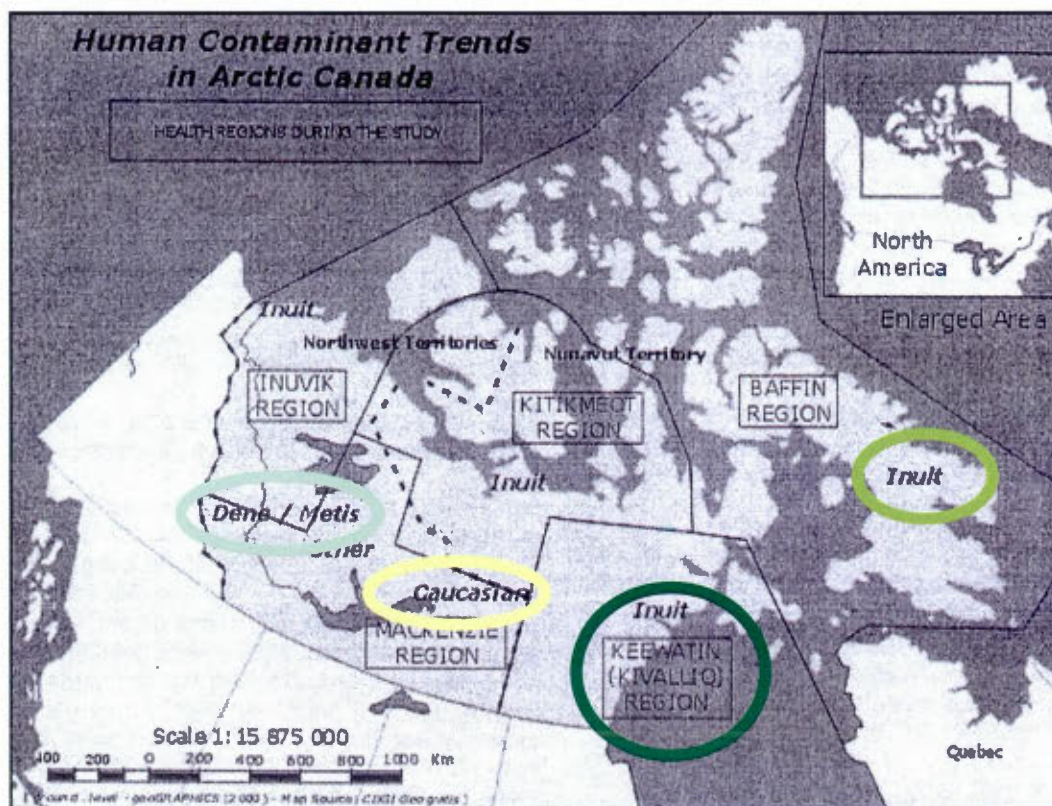
- Reference blood value of different contaminant (INSPQ, 2001)

- Optimal Blood Mn limit

#### *Health Canada Guidelines*

- Blood value of different contaminant

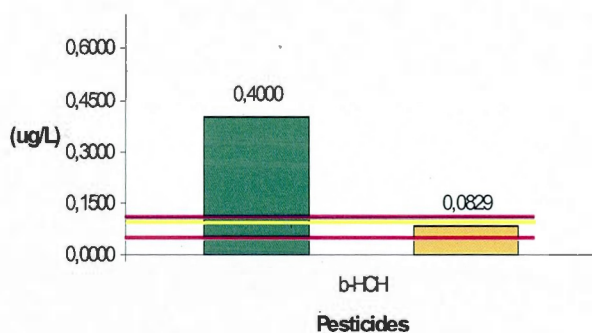
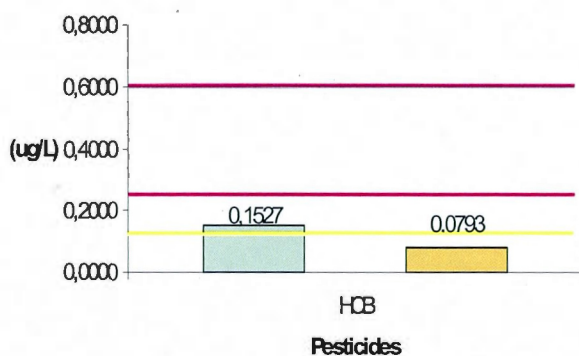
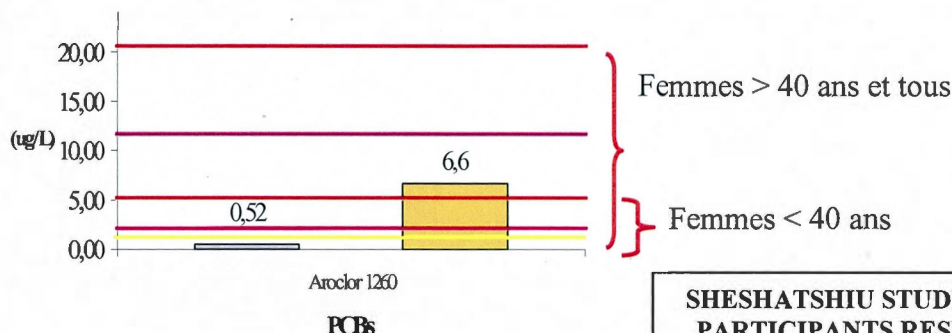
Pour la remise des données de certains BPCs et POCs, les valeurs de POPs mesurées dans la communauté innue ont été comparées, surtout à titre indicatif, à celles de l'étude de Butler Walker *et al.* (2003). En fait, 4 régions de cette étude comprenant différentes ethnies de l'Arctique ont été utilisées. Ces dernières incluent : la région d'Inuvik avec les Dénés/Métis; la région de Mackenzie avec les Caucasiens; la région de Keewatin (Kivalliq) avec les Inuits; ainsi que la région de Baffin avec des Inuits.



**Figure 1 :** Régions et communautés de l'étude de Walker *et al.* (2003) utilisées lors de la remise de résultats de POPs aux participants Innus

# BLOOD PCBS AND OCPS

Id : \_\_\_\_



## SHESHATSHIU STUDY ALL PARTICIPANTS RESULTS

Mean values of different contaminants

### PERSONNAL RESULTS

- Aroclor 1260 (Blood PCB)
- HCB (Blood hexachlorobenzene)
- $\beta$ -HCH (Blood  $\beta$ -hexachlorocyclohexane)
- DDE (Blood p,p'-DDE)
- DDT (Blood p,p'-DDT)

### REFERENCE VALUES

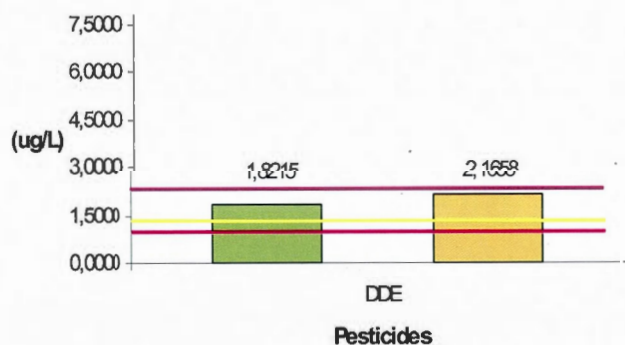
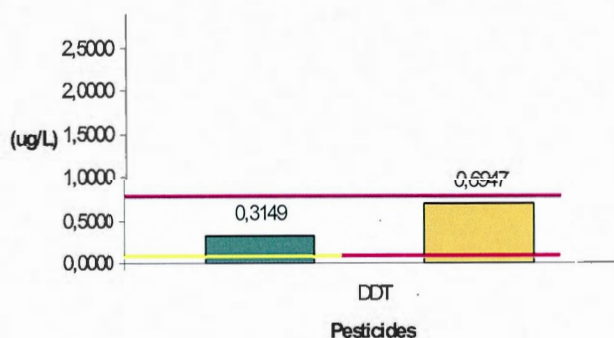
Mean organochlorine levels in maternal blood plasma in Arctic Canada (Butler Walker al., 2003)

- For the Caucasian group
- For the Dene/Metis group
- For the Inuit of Kivalliq
- Health Canada Guidelines



# BLOOD PCBS AND OCPs

Id : \_\_\_\_\_



## SHESHATSHIU STUDY ALL PARTICIPANTS RESULTS

Mean values of different contaminants

## PERSONNAL RESULTS

- Aroclor 1260 (Blood PCB)
- HCB (Blood hexachlorobenzene)
- $\beta$ -HCH (Blood  $\beta$ -hexachlorocyclohexane)
- DDE (Blood p,p'-DDE)
- DDT (Blood p,p'-DDT)

## REFERENCE VALUES

Mean organochlorine levels in maternal blood plasma in Arctic Canada (Butler Walker et al., 2003)

- For the Caucasian group
- For the Dene/Metis group
- For the Inuit of Kivalliq
- Health Canada Guidelines



## **ANNEXE C: FORMULAIRE DE CONSENTEMENT**

### **CONSENT FORM**

**RESEARCH TITLE: An ecosystem approach to mercury and human health**

**CONTACT RESEARCHER: Sylvie de Grosbois, PhD: (514) 987-3000 ext : 4673#**

I, \_\_\_\_\_ living in the community of \_\_\_\_\_  
am making the following statement:

1. After receiving all the relevant information on this project, the conditions of my implication and the utilisation of the information that I will provide, I consent to participate on a voluntary basis in the study aiming to assess the effects of mercury exposure on human health. This study is being conducted by a research team of the University of Quebec in Montreal (Donna Mergler, professor; Sylvie de Grosbois, associate professor) and the Innu Nation (Basile Penashue and Mary Pia Benuen).
2. The aim of this research is in general the advancing state of science, particularly knowledge of benefits and risks of lake fish consumption. The nature of the study has been explained to me, and I understand that it will involve my participation in testing of nervous system functions (motor, sensorial and cognitive performance and emotional state) and in answering questionnaires on health status, working conditions, life habits including consumption of any alcohol or illegal drugs and smoking habits. I understand that the questionnaire related to consumption of these substances is only there to assess potential interactions with results of the testing, and the information I provide will be maintained in confidence. I will also be asked to provide socio-demographic information (date of birth, age, gender, level of education, etc.).
3. I consent to provide blood samples (4 tubes of 10 ml of blood each) that will be analysed for PCBs, pesticides, dioxins, and for the following biological markers: serum fatty acids profiles, thyroid hormone, and metals (mercury, lead, manganese, cadmium and selenium). If I am a new participant only, I also consent to provide one hair sample that will be analysed to quantify mercury levels.
4. I recognise that the questionnaire will include personal questions and that I can request an explanation from members of the research team about why they are

asking the question. I have been assured that all discussion will remain confidential. I also understand that I may experience discomfort from the insertion of the needle in my arm when the blood sample is taken. A small swelling and a bruise may appear to the site of the insertion of the needle due to bleeding under the skin. Even if this discomfort is normally associated to blood tests, a qualify nurse will perform this procedure and take all precaution to minimise potential risks. I recognise that every precaution will be taken to minimise discomfort and risk for myself, and that I may withdraw from this study at any time for any reason. My withdrawal also implies the destruction of information that I would have given until then.

5. There is an understanding between the Innu Nation and the University of Quebec in Montreal that the results of the tests and questionnaires obtained from this study as well as my consent form will be kept confidential and secure at the participating institutions, after the completion of the project. Each participant will be identified by a number, not by name. This information will be used only for the purpose of this study unless required for subsequent research authorized by the Innu Nation.
6. I give my consent to the Innu Nation and the University of Quebec in Montreal to access any and all previous studies, samples and results and which I have provided blood or hair samples or completed questionnaires related to consumption of country food or my potential exposure to mercury or other substances in the environment. I understand that such access would enable the study team to compare those past results to the present results to determine whether or not there has been any change over time.
7. I give my consent for the use of the information obtained from this study by the persons in charge of this study for the purposes of the study and in accordance with the research agreement between the Innu Nation and the University of Quebec in Montreal, on condition that all confidential information will be treated in such a way that I could not be personally identified.
8. At the end of the study, a meeting will be organised, for all the participants, to explain the overall results of the study. The researchers will only provide personal results back to the individuals upon their written request.

Date: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_

For the research team: \_\_\_\_\_  
I would like to have my results individually.

Signature: \_\_\_\_\_

**ANNEXE D: QUESTIONNAIRE DE FRÉQUENCE DE CONSOMMATION  
DE LA NOURRITURE TRADITIONNELLE**

**Characterization of Diet and Mercury in the Sheshatshiu Community**

**FREQUENCY OF TRADITIONAL FOOD**

ID: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Respondent's gender \_\_\_\_\_

---

This questionnaire concerns traditional food: traditional food comes from the local land and environment (animals, birds, fish, wild plants...)

For each season, that for the **winter** (*December, January, February*), for the **spring** (*March, April, May*), for the **summer** (*June, July, August*) and for the **fall** (*September, October, November*), please recall as exactly as you can, how many **days a week in a season**, or for foods eaten less often, how many **days per season**, you personally ate the following food:

---

**FISH**

Species      Frequency (meals per week in a season MPW OR meals per season MPS -  
Interviewer: **make sure to write down if the amount eaten is MPW OR MPS)**

	Winter	Spring	Summer	Fall	Cooking methods (dried, fried, smoked...) <small>If it's fried, please specify the type of oil used</small>
--	--------	--------	--------	------	---

Arctic char

**Yes    No**

Whole

Flesh

Skin (Yes/No)

Organ ( )

Organ ( )

Organ ( )

Eggs

Eel

**Yes    No**

Whole

Flesh

Skin (Yes/No)

Organ ( )

Organ ( )

Organ ( )

Eggs

Lake Trout

**Yes    No**

Whole

Flesh

Skin (Yes/No)

Organ ( )

Organ ( )

Organ ( )

Eggs

	Winter	Spring	Summer	Fall	Cooking methods (dried, fried, smoked...)
<p>Pickerel (Pike)</p> <p><b>Yes    No</b></p>					
Whole	_____	_____	_____	_____	_____
Flesh	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Eggs	_____	_____	_____	_____	_____
<p>Salmon</p> <p><b>Yes    No</b></p>					
Whole	_____	_____	_____	_____	_____
Flesh	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Eggs	_____	_____	_____	_____	_____
<p>Smelt</p> <p><b>Yes    No</b></p>					
Whole	_____	_____	_____	_____	_____
Flesh	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Eggs	_____	_____	_____	_____	_____
<p>Sucker</p> <p><b>Yes    No</b></p>					
Whole	_____	_____	_____	_____	_____
Flesh	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Eggs	_____	_____	_____	_____	_____

If it's fried, please specify the type of oil used



	Winter	Spring	Summer	Fall	Cooking methods (dried, fried, smoked...) <small>If it's fried, please specify the type of oil used</small>
<b>Trout (Speckle or Rainbow)</b>					
<b>Yes No</b>					
Whole					
Flesh					
Skin (Yes/No)					
Organ ( )					
Organ ( )					
Organ ( )					
Eggs					
<b>White fish (Coregone, Cisco)</b>					
<b>Yes No</b>					
Whole					
Flesh					
Skin (Yes/No)					
Organ ( )					
Organ ( )					
Organ ( )					
Eggs					
<b>Ouananiche</b>					
<b>Yes No</b>					
Whole					
Flesh					
Skin (Yes/No)					
Organ ( )					
Organ ( )					
Organ ( )					
Eggs					
<b>Burbot</b>					
<b>Yes No</b>					
Whole					
Flesh					
Skin (Yes/No)					
Organ ( )					
Organ ( )					
Organ ( )					
Eggs					

	Winter	Spring	Summer	Fall	Cooking methods (dried, fried, smoked...) <small>If it's fried, please specify the type of oil used</small>
Other (name: _____)					
Yes No					
Whole	_____	_____	_____	_____	_____
Flesh	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Eggs	_____	_____	_____	_____	_____

### SEA MAMMALS

Species      Frequency (meals per week in a season MPW OR meals per season MPS -  
Interviewer: **make sure to write down if the amount eaten is MPW OR MPS)**

	Winter	Spring	Summer	Fall	Cooking methods (dried, fried, smoked...) <small>If it's fried, please specify the type of oil used</small>
Seal					
Whole	_____	_____	_____	_____	_____
Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Other (name: _____)					
Whole	_____	_____	_____	_____	_____
Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____

# SEA BIRDS AND BIRDS

Species      Frequency (meals per week in a season MPW OR meals per season MPS -  
Interviewer: **make sure to write down if the amount eaten is MPW OR  
MPS)**

Winter    Spring    Summer    Fall

Cooking methods

(dried, fried, smoked...)

If it's fried, please specify the type of oil used

Canada Goose

Yes    No

Meat

Skin (Yes/No)

Organ ( )

Organ ( )

Organ ( )

Canada Goose egg

Yes    No

Meat

Skin (Yes/No)

Organ ( )

Organ ( )

Organ ( )

Ruffed Partridge

Yes    No

Meat

Skin (Yes/No)

Organ ( )

Organ ( )

Organ ( )

Spruce Partridge

Yes    No

Meat

Skin (Yes/No)

Organ ( )

Organ ( )

Organ ( )

Winter    Spring    Summer    Fall    **Cooking methods**  
**(dried, fried, smoked...)**  
 If it's fried, please specify the type of oil used

**Partridge (general)**

**Yes    No**

Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____

**Rocked Ptarmigan**

**Yes    No**

Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____

**Willow Ptarmigan**

**Yes    No**

Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____

**Duck (general)**

**Yes    No**

Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____

**Other (name: \_\_\_\_\_ )**

**Yes    No**

Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____

	Winter	Spring	Summer	Fall	Cooking methods (dried, fried, smoked...) <small>If it's fried, please specify the type of oil used</small>
Other (name: _____ )					
<b>Yes No</b>					
Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____

### TERRESTRIAL MAMMALS

Species      Frequency (meals per week in a season MPW OR meals per season MPS -  
Interviewer: **make sure to write down if the amount eaten is MPW OR MPS)**

	Winter	Spring	Summer	Fall	Cooking methods (dried, fried, smoked...) <small>If it's fried, please specify the type of oil used</small>
<b>Black bear</b>					
<b>Yes No</b>					
Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
<b>Caribou</b>					
<b>Yes No</b>					
Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
<b>Moose</b>					
<b>Yes No</b>					
Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____



Winter    Spring    Summer    Fall

Cooking methods

(dried, fried, smoked...)

If it's fried, please specify the type of oil used

Porcupine

Yes    No

Meat

Skin (Yes/No)

Organ ( )

Organ ( )

Organ ( )

Rabbit

Yes    No

Meat

Skin (Yes/No)

Organ ( )

Organ ( )

Organ ( )

Hare

Yes    No

Meat

Skin (Yes/No)

Organ ( )

Organ ( )

Organ ( )

Other (name:                      )

Yes    No

Meat

Skin (Yes/No)

Organ ( )

Organ ( )

Organ ( )

# FRESHWATER MAMMALS

Species      Frequency (meals per week in a season MPW OR meals per season MPS -  
Interviewer: **make sure to write down if the amount eaten is MPW OR MPS)**

	Winter	Spring	Summer	Fall	Cooking methods (dried, fried, smoked...) <small>If it's fried, please specify the type of oil used</small>
<b>Beaver</b>					
<b>Yes    No</b>					
Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
<b>Muskrat</b>					
<b>Yes    No</b>					
Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
<b>Other (name: _____ )</b>					
<b>Yes    No</b>					
Meat	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
<b>Other (name: _____ )</b>					
<b>Meat</b>	_____	_____	_____	_____	_____
Skin (Yes/No)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____
Organ (_____)	_____	_____	_____	_____	_____

**BERRIES**

Species      Frequency (meals per week in a season MPW OR meals per season MPS -  
Interviewer: **make sure to write down if the amount eaten is MPW OR MPS**)

	Winter	Spring	Summer	Fall	Cooking methods
Bake apple					
Yes    No	_____	_____	_____	_____	_____
Blueberries					
Yes    No	_____	_____	_____	_____	_____
Crowberries (blackberries)					
Yes    No	_____	_____	_____	_____	_____
Gooseberries					
Yes    No	_____	_____	_____	_____	_____
Partridge berries (red berries)					
Yes    No	_____	_____	_____	_____	_____
Other Berries:					
Name _____					
Other Berries:					
Name _____					

**MEDICINAL PLANTS, FRUITS AND ANIMALS TO CURE (Only asked 2002)**

Species      Frequency (meals per week in a season MPW OR meals per season MPS -  
Interviewer: **make sure to write down if the amount eaten is MPW OR MPS**)

	Winter	Spring	Summer	Fall	Cooking methods	Administration route
Name: _____						
Name: _____						
Name: _____						
Name: _____						
Name: _____						
Name: _____						

THANK YOU

**ANNEXE E: QUESTIONNAIRE DE FRÉQUENCE DE CONSOMMATION  
DE LA NOURRITURE DU SUPERMARCHÉ**

**Characterization of Diet and Mercury in Sheshatshiu**

**FREQUENCY OF STORE BOUGHT FOOD**

ID: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Respondent's gender \_\_\_\_\_

---

**This questionnaire concerns store bought foods: store bought foods comes from the supermarkets**

For each season, that for the **winter** (*December, January, February*), for the **spring** (*March, April, May*), for the **summer** (*June, July, August*) and for the **fall** (*September, October, November*), please recall as exactly as you can, how many **days a week in a season**, or for foods eaten less often, how many **days per season**, you personally ate the following food:

---





Species      Frequency (meals per week in a season MPW OR meals per season MPS -  
Interviewer: **make sure to write down if the amount eaten is MPW OR MPS)**

			Winter	Spring	Summer	Fall	Cooking methods
Tuna							
Yes	No		_____	_____	_____	_____	_____
Salmon							
Yes	No		_____	_____	_____	_____	_____
Sardine							
Yes	No		_____	_____	_____	_____	_____
Herring							
Yes	No		_____	_____	_____	_____	_____
Other (name:		)					
Yes	No		_____	_____	_____	_____	_____
Other (name:		)					
Yes	No		_____	_____	_____	_____	_____

## BEVERAGES

Species      Frequency (meals per week in a season MPW OR meals per season MPS -  
Interviewer: **make sure to write down if the amount eaten is MPW OR MPS)**

			Winter	Spring	Summer	Fall	Cooking methods
Coffee (sugar Yes - No)							
Yes	No		_____	_____	_____	_____	_____
Tea (sugar Yes - No)							
Yes	No		_____	_____	_____	_____	_____
Soft drink							
Yes	No		_____	_____	_____	_____	_____

THANK YOU

## ANNEXE F: QUESTIONNAIRE SOCIO-DÉMOGRAPHIQUE

I.D. : \_\_\_\_\_

DATE : \_\_\_\_\_

ADMINISTERED BY: \_\_\_\_\_

TIME : \_\_\_\_\_

### Characterization of Diet and Mercury in The Sheshatshiu Community

#### SOCIO-DEMOGRAPHIC QUESTIONNAIRE (summer 2003)

---

Respondent of the phase I (summer 2002) ☐

Respondent's gender \_\_\_\_\_

Respondent's birthday \_\_\_\_\_

(day/month/year)

---

#### SECTION I: RESERVED TO NEW PARTICIPANT ONLY (summer 2003)

1. How many persons, including yourself, live **now** in your household

(include children and adults, but not visitors): \_\_\_\_\_

a. How many are 18 years old or older? \_\_\_\_\_

b. How many are less than 18 years old? \_\_\_\_\_

2. During the past year, did you personally:

a. hunt? \_\_\_\_\_

Yes ☐ No ☐

b. trap/set snares \_\_\_\_\_

Yes ☐ No ☐

c. fish? \_\_\_\_\_

Yes ☐ No ☐

d. pick berries or collect wild plant food? \_\_\_\_\_

Yes ☐ No ☐

e. collect eggs? \_\_\_\_\_

Yes ☐ No ☐

At what frequency, per week or season? \_\_\_\_\_

Where do you fish and hunt? \_\_\_\_\_

3. Are you currently employed at one or more jobs? \_\_\_\_\_

Yes ☐ No ☐

If yes, in what type(s) of company (ies) do you work? \_\_\_\_\_

What type(s) of work do you do? \_\_\_\_\_

How long have you been doing this type of work? \_\_\_\_\_

4. Do you have one or more hobbies that you practice weekly? Yes ☐ No ☐  
If yes, what is/are they? \_\_\_\_\_

How long have you had these hobbies? \_\_\_\_\_

5. In your current job(s) or hobby (ies) (specify if practised weekly or monthly), are you exposed to any chemicals? Yes ☐ No ☐

- If yes, which ones?
- ☐ Metals like lead, mercury, zinc, manganese, etc.
  - ☐ Composite materials like fibreglass, etc.
  - ☐ Solvents, glues, paints, carbon monoxide
  - ☐ Soaps and disinfectants
  - ☐ Pesticides, insecticides, herbicides, fungicides
  - ☐ Motor oil or grease
  - ☐ Gas (specify) \_\_\_\_\_
  - ☐ PCB
  - ☐ Dyes and perms
  - ☐ Other \_\_\_\_\_

6. Do you colour your hair? Yes ☐ No ☐  
If yes, how many times a season do you colour your hair? \_\_\_\_\_ in a season  
Specify the products used \_\_\_\_\_

---

**SECTION II: RESERVED TO PARTICIPANT WHO DID OF THE PHASE I ONLY (summer 2002)**

7. During the last year, have you changed your consumption of :
- a. fish? Yes ☐ No ☐
  - b. game? Yes ☐ No ☐
  - c. mammals? Yes ☐ No ☐
- If yes, explain: \_\_\_\_\_
8. During the last year, have you changed the area where you fish and hunt? Yes ☐ No ☐
- If yes, explain: \_\_\_\_\_

## SECTION III: FOR ALL PARTICIPANTS

9. What school level did you achieved? \_\_\_\_\_

10. Do you have mercury amalgams (fillings)? Yes ☐ No ☐  
If yes, how many? \_\_\_\_\_

11. What is the family annual income?  
less than 9 999\$ ☐  
between 10 000\$ and 14 999\$ ☐  
between 15 000\$ and 24 999\$ ☐  
between 25 000\$ and 39 999\$ ☐  
between 40 000\$ and 59 999\$ ☐  
60 000\$ and more ☐

12. Did you ever have a cerebro-vascular accident (stroke) or cerebral haemorrhage (bleeding in the brain)? Yes ☐ No ☐

If yes, do you still show any symptoms (loss of mobility, of vision, hearing, etc.)?  
Yes ☐ No ☐

13. Do you or did you ever have any neurological diseases? Yes ☐ No ☐  
If yes, which one \_\_\_\_\_

14. Did you ever have an accident which caused neurological lesions (eg. concussion)? Yes ☐ No ☐

15. Have you been diagnosed by a doctor for: Diabetes? Yes ☐ No ☐  
Epilepsy? Yes ☐ No ☐  
Parkinson's disease? Yes ☐ No ☐  
Thyroid problems? Yes ☐ No ☐  
Others diseases? \_\_\_\_\_

16. Do you smoke? Yes ☐ No ☐  
If yes, how many cigarettes or cigars a day do you smoke? \_\_\_\_\_ cigarettes/day

17. Do you drink? Yes ☐ No ☐

a. If yes, how many bottles of beer do you drink?  
\_\_\_\_\_ in a weekday \_\_\_\_\_ in a week-end

b. If yes, how many glasses of wine do you drink?  
\_\_\_\_\_ in a weekday \_\_\_\_\_ in a week-end

c. If yes, how many glasses of hard liquor do you drink?  
\_\_\_\_\_ in a weekday \_\_\_\_\_ in a week-end

d. If yes, did you already feel the need to decrease your alcoholic drink consumption? Yes ☐ No ☐

e. If yes, did your entourage already do remarks about your alcohol consumption? Yes ☐ No ☐

f. If yes, did you already have the impression that you drink too much? Yes ☐ No ☐

g. If yes, did you already need alcohol as of the morning to feel you in form? Yes ☐ No ☐

18. Do you take drugs (Glue, gas, marijuana)? or Did you ever have drug? Yes ☐ No ☐

If yes, specify what kind: \_\_\_\_\_

What is the frequency in a weekday \_\_\_\_\_ in a week-end \_\_\_\_\_

---

Space reserved for the interviewer:

---

---

---

---

---

---

---



## ANNEXE G: QUESTIONNAIRE MÉDICAL

ID : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Time : \_\_\_\_\_

**Anthropomorphic measures:**

Height: \_\_\_\_\_

Waist: \_\_\_\_\_

**BLOOD PRESSURE:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**PULSE:** \_\_\_\_\_

**MEDICATION LIST:**[illegible]